

# **AZ ARCHASADÉKOK KÓREREDETI VIZSGÁLATA ÉS ELSŐDLEGES MEGELŐZHETŐSÉGÜK**

**Doktori (Ph.D.) értekezés**

**DR. SÁRKÖZI ANDREA**

**Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Erdei Anna  
az MTA levelező tagja**

**Programvezető: Prof. Dr. Orosz László  
az MTA levelező tagja**

**Témavezető: Prof. Dr. Czeizel Endre  
az orvostudomány doktora  
Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzése Alapítvány  
tudományos igazgatója**

**Eötvös Loránd Tudományegyetem  
Természettudományi Kar  
Biológiai Doktori Iskola  
Klasszikus és molekuláris genetika**

**Kutatóhely  
Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzése Alapítvány**

**Doktori program  
Budapest, 2007**

# Tartalomjegyzék

	Oldal
<b>Bevezetés</b> .....	4
Rövidítések jegyzéke .....	6
<b>I. A fejlődési rendellenességek fogalma</b> .....	7
1. Congenitalis anomalia .....	7
2. Congenitalis abnormitas .....	9
<b>II. A kórerediti kutatások vizsgálómódszerei</b> .....	15
1. Az állatkísérletek .....	15
2. Klinikai megfigyelések .....	15
3. Az epidemiológiai kutatások .....	16
<b>III. A vizsgálati anyag és módszertan</b> .....	17
1. A Veszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONy) .....	17
2. A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF) .....	20
<b>IV. Kutatásaim hazai előzményei, európai együttműködés,</b>	
<b>Ph.D. dolgozatom céljai</b> .....	26
1. Hazai előzmények .....	26
2. Az EUROCRAN Program .....	30
3. Ph.D. dolgozatom terve és megvalósítása .....	30
<b>V. Az archasadákos magzatok méhen belüli fejlődése</b>	
<b>(Az ajak ± szájpadasadákos és a hátsó szájpadasadákos</b>	
<b>újszülöttek születési súlya és gesztációs ideje)</b> .....	32
1. Indoklás .....	32
2. Eredmények .....	34
3. Értékelés .....	43
<b>VI. A terhességi alatti szövődmények értékelése (Az émelygés,</b>	
<b>Hányinge és hányás ritkább előfordulása az izolált archasadákos</b>	
<b>gyermeket világra hozó anyák terhességében)</b> .....	45
1. Indoklás .....	45
2. Eredmények .....	45
3. Értékelés .....	49

<b>VII. Az archasadékok elsődleges megelőzése (A folsav dózis-függő védőhatása az izolált archasadékok prevenciójában).....</b>	<b>52</b>
1. Indoklás.....	52
2. Eredmények .....	55
3. Értékelés.....	59
<b>VIII. A multiplex archasadékok csoportosítása és gyakorisága</b>	
<b>(Kísérlet az ismeretlen eredetű archasadékok kóreredeti azonosítására) .....</b>	<b>61</b>
1. Indoklás.....	61
2. Vizsgálati anyag és módszer.....	62
3. Eredmények .....	65
<b>IX. Következtetések .....</b>	<b>77</b>
<b>X. Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>81</b>
<b>X. Irodalomjegyzék.....</b>	<b>83</b>
1. Saját, a témával kapcsolatos közlemények .....	83
2. Más, a dolgozatban idézett közlemények .....	84
<b>XII. Abstract.....</b>	<b>89</b>

## BEVEZETÉS

Orvosként, szájsebészként elsősorban az archasadékos gyermekek kezelésével foglalkozom. Az elmúlt évtizedekben - komplex ellátásuknak köszönhetően - sokat javult e fejlődési rendellenességek korrekciójának hatékonysága. Mégis, sokszor érzektem a fejlődési rendellenességek két fő jellegzetességét. Az egyik, hogy – szemben a legtöbb betegséggel – a születéstől kezdve megkeserítik e gyermekek életét, hiszen a magzati életben alakulnak ki. A másik, hogy a fejlődési rendellenességek olyan defekt állapotot jelentenek, ahol ún. „restitutio ad integrum”, vagyis teljes gyógyulás minden törekvésünk ellenére rendkívül ritkán érhető el. Éppen ezért a fejlődési rendellenességek esetében egyetlen optimális orvosi megoldás képzelhető el: a megelőzés. A megelőzés azonban az okok ismeretét igényli, hiszen ahogy Roger Bacon (1220-1292) már a 13. században megállapította: „Az igazi tudás az okok ismerete”. Mindent meg kell tennünk az archasadékokat előidéző fejlődési rendellenességek kóreredetének tisztázása érdekében, ezért választottam ezt a témát Ph.D. dolgozatom tárgyaként.

Aktivitásom – mindennapos orvosi tevékenységemen túl – két irányú volt. Egyfelől témavezetőm, Dr. Czeizel Endre rendelkezésemre bocsátotta a világviszonylatban egyedülálló magyar Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása és a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelet archasadékokkal kapcsolatos anyagát. Másfelől bekapcsolódtam az EUROCRAN nemzetközi kutatásba, hogy a tudomány adta legkorszerűbb módszerek lehetőségeit hazánkban is minél gyorsabban hasznosíthassuk.

Ph.D. dolgozatom lényegében 10 részre osztható. Az első részben a fejlődési rendellenességek fogalmára vonatkozó korszerű ismereteket foglalom össze, kiemelve az archasadékokat. A második részben a fejlődési rendellenességek kóreredeti kutatási módszereiről adok rövid áttekintést. A harmadik részben a kutatásaim alapjául szolgáló vizsgálati anyagot és módszereket ismertetem. A negyedik részben az archasadékok kóreretével kapcsolatos kutatásaim előzményeit, az EUROCRAN program célkitűzéseit, Ph.D. dolgozatom tervét és megvalósításának körülményeit foglalom össze. Az ötödik, hatodik, hetedik és nyolcadik fejezetek tartalmazzák saját kutatásaim célkitűzéseit, eredményeit és a következtetéseket. A kilencedik rész dolgozatom legfőbb eredményeinek összefoglalását és az archasadékok megelőzésére tett javaslataimat

foglalja magába. A tizedik rész a köszönetnyilvánítást, a tizenegyedik az irodalomjegyzéket tartalmazza. A tizenkettedik rész az angol nyelvű összefoglaló.

Az írásmód tekintetében, ahol lehetett, magyar szakkifejezéseket használtam. A rövidítések alkalmazásakor viszont a nemzetközi gyakorlatot követtem, amely az angol nyelvű megnevezésekből indul ki (ezeket a Rövidítések jegyzékében közlöm).

## Rövidítések jegyzéke

CA	congenital abnormality = fejlődési rendellenesség
CI	confidence interval = megbízhatósági intervallum
CL $\pm$ CP	cleft lip with or without cleft palate = ajak $\pm$ szájpadhasadék
FREKF	Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete
MCA	multiple congenital abnormality = többszörös fejlődési rendellenesség
NTD	neural-tube defect = idegcső záródási rendellenesség - anencephalia, spina bifida aperta/cystica, stb.
NVP	nausea and vomiting in pregnancy = émelygés, hányinger és hányás a terhesség alatt
OR	odds ratio = esély/kockázati valószínűség
PCP	posterior cleft palate = hátsó/lágyszájpad hasadék
VRONy	Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

## I. A FEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEK FOGALMA

Az archasadékok szempontjából a magzatban kialakuló fejlődési zavaroknak két kategóriáját kell elkülöníteni.

### 1. Congenitalis anomalia

A születéskor (vagy prenatalisan, illetve születés után) észlelhető, a magzati életben genetikai és/vagy külső környezeti tényezők hatására kialakuló morfológiai, biokémiai vagy funkcionális zavart *congenitalis anomáliá*-nak, magyarul veleszületett rendellenességnek nevezzük (a nemzetközi szakirodalomban az USA-beli megnevezés: birth defect jert el).

Kialakulásuk megértése érdekében az élet fogamzás és születés közötti időszakát érdemes három időszakra elkülöníteni. Előtte azonban utalnom kell a terhességi és magzati kor kettős meghatározására. A terhességi időt az utolsó menstruáció első napjától számítják, míg a magzati kort a fogamzástól. A terhességi kor átlagosan 280 napot, míg a magzati kor 266 napot foglal magába. Az orvosi gyakorlatban a terhességi kort (gesztációs kor), a tudományos kutatásban a magzati kort veszik figyelembe. A magzati élet említett 3 időszaka a következő:

a.) A fogamzást követően a megtermékenyített petesejt (zigóta) elkezdi osztódni és megindul a petevezeték oldalsó szájadékból a méh felé, ahová az első hét végére ér el. A következő héten a már szederszerű blasztocita hozzákezd beágyazódásához a fogadására felkészült méhnyálkahártyába. Ebben a beágyazódás előtti (ún. *preimplantációs*) periódusban a „magzatkezdemény”-nek nevezett képződményben még összejelek vannak. Így, ha drasztikus ártalom éri őket, elpusztulnak, míg a kevésbé drasztikus ártalmakat követően a károsodottakat a többi, omnipotens sejt teljes egészében pótolja. Ezt a jelenséget a „minden-vagy-semmi” szabálynak nevezzük, mivel a magzati fejlődés első 14 napjában (ez az elmaradó menstruáció előtti 2 hét) semmiféle fejlődési rendellenesség nem alakulhat ki.

Mindezekből következően a magzatkezdeményt ért ártalmak (humán zigopathiák) után a két lehetséges következmény: (i) a magzatkezdemény elpusztul, és vérzés kíséretében távozik (amit megkésett menstruációnak tartanak), vagy (ii) épen születik meg.

b.) Az *organogenesis*, vagyis a csíralemezek elkülönülése, az embrió szerveinek és testformáinak kialakulása a DNS-ükben specializálódó sejtekből, a fogamzástól számított 15. napon veszi kezdetét és döntő részben az 56. napig tart, tehát a 8. hét végére be is fejeződik. Ebben az időszakban a legintenzívebb a sejtek anyagcseréje, oxigénfelvétele, energia- és tápanyagigénye. Az ártalmas hatások az embrióban a differenciálódó sejtek működését zavarják meg. A súlyosabb fejlődési rendellenességek ezért ebben az időszakban alakulnak ki (humán embriopathiák). A különböző fejlődési rendellenesség-egységek kialakulási ideje eltérő (ún. *kritikus időszak*). Ebből következően a fejlődési rendellenességek felismerése után következtethetünk kialakulási idejükre, mintúgy a kiváltásukban szerepet játszó külső ártalmak (ún. *teratogének*) érvényesülési idejére is.

Az ajak- és/vagy szájpadhasadék kialakulásának kritikus időszaka a magzati fejlődés 35. és 50. napja (vagyis a gesztációs kor 49. és 64. napja) között van, ugyanis a keményszájpad kialakulása a II. terhességi hónap második felére és a III. terhességi hónap első hetére esik. Ezzel szemben a légyszájpad-hasadék kialakulásának kritikus időszaka a magzati fejlődés 56. és 84. napja (tehát a gesztációs kor 70. és 98. napja) között van, mivel a légyszájpad kialakulása a III. terhességi hónap utolsó két hetében és a IV. terhességi hónap első két hetében történik.

A magzati fejlődés említett 8. hetével tehát nem minden magzati szerv fejlődése fejeződik be morfológiai szinten. A keményszájpad hasadék kritikus időszaka például a magzati fejlődés 56. napja után is folytatódik. Sőt, az ideg- és csontvázrendszerben még a későbbiekben is kialakulhatnak fejlődési rendellenességek.

Az embriót ért ártalmas hatásoknak tehát már három következménye lehet: (i) magzati elhalás, amelyet a klinikumban spontán vetélésnek nevezünk, (ii) fejlődési rendellenességek, és (iii) épen születés a magzati sejtek, szövetek és szervek regenerációjának vagy az ártalmas hatás enyhességének köszönhetően.

c.) A magzati fejlődés leghosszabb, a 8. héttől a születésig tartó *menyiségi és érési időszakában* a testi felépítésében és szerveinek struktúrájában már többé-kevésbé kialakult magzatban megindul a mennyiségi fejlődés, amely együtt jár a szervek működésének az „érésével”, vagyis a születés utáni életre való felkészüléssel. A magzati fejlődés 12. hete után kezd működni az immunológiai rendszer, ettől kezdve számolhatunk gyulladásos reakciókkal/betegségekkel is.

Így, ebben az időszakban a drasztikus ártalmaknak már négyfajta következménye lehet (humán fetopathiák): (i) magzati halálozás (késői spontán vetélés vagy



halvaszületés), (ii) ritkán fejlődési rendellenességek kialakulása, (iii) leggyakoribbak azonban a magzati gyulladásos reakciók. Szerencsére ilyenkor is jó esély van a kisebb ártalmakat követően (iv) a teljes helyreállásra és az egészségesen születésre.

A congenitalis anomália kategórián belül számos csoport különíthető el, témám szempontjából a morfológiai-strukturális congenitalis anomália kategória, a *congenitalis abnormitás* a legfontosabb.

## **2. Congenitalis abnormitás (fejlődési rendellenesség)**

A congenitalis abnormitás magyarra (veleszületett) fejlődési rendellenességnek fordítható, de a továbbiakban a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően a CA rövidítést használom.

A CA-k az élet kezdetének egyik leggyakoribb és legsúlyosabb problémáját jelentik. Gyakoriságuk és súlyosságuk következtében komoly népegészségügyi problémát is jelentenek, hiszen előfordulásuk évente a születések mintegy 5-6%-ában várható. Súlyosságukat jelzi, hogy a csecsemőhalálozás második leggyakoribb okát képezik a koraszületés után. További jellegzetességük, hogy gyógyulás vagy teljes helyreállítás ritkán érhető el, gyakori az egész életre szóló fogyatékoság. Mindezek miatt óriási terhet jelentenek a család és a társadalom számára. (A GYÓGYINFOK adatai szerint egy nyitott gerinccel született gyermek kórházi/sebészeti ellátása 1997-ben 44 millió Ft volt.)

A rendellenességgel születettek komoly kihívást jelentenek a szülők számára, akiknek a várva várt ép csecsemő helyett egy károsodott gyermeket kell elfogadniuk, és megszeretniük, ami többnyire súlyos lelki reakciókat vált ki a szülőkből.

Szülői szempontból a CA-k megítélését számos tényező befolyásolja, így az ártalom súlyossága, a gyermek életkilátásai és az, hogy vannak-e műtéti, korrekciós lehetőségek. Az sem elhanyagolható tényező, hogy ismételt előfordulásról van-e szó, vagy első megjelenésről (ez utóbbi váratlansága és szokatlansága miatt sokkal megrázóbb), illetve, hogy elsőszülött-e a rendellenes újszülött, vagy már vannak egészséges gyermekek a családban.

Úgy tűnik, a láthatóság a leginkább kiváltója a kétségbeesésnek (1. ábra), így pl. az értelmi fogyatékossgal és jellegzetes arctünetekkel járó Down-kór, vagy egy végtagredukció sokkal nagyobb megpróbáltatást jelentenek, mint például egy

szívrendellenesség, annak ellenére, hogy ez utóbbinál esetleg az életkilátások kedvezőtlenebbek. Tapasztalatok szerint az arcot torzító rendellenességek okozzák a legnagyobb sokkot az anyának és a családnak, és bár ma már ezt a defektust többnyire eredményesen kezeljük, a súlyosabb elváltozások sokfajta szakember (szájsebész, fül-orr-gégész, logopédus, foniáter, ortodontus, audiológus, pszichológus) hosszadalmas, sokszor éveket tartó munkáját, együttműködését igénylik. A kezelést követően azonban az érintettek teljes életet élhetnek.



1. ábra. Egyoldali teljes ajak- és szájpadhasadék

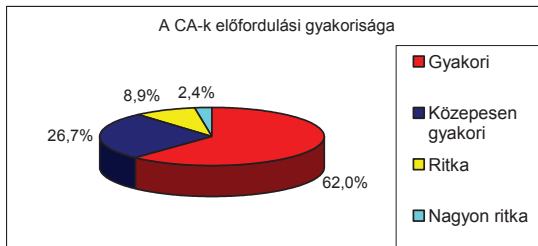
Orvosi szempontból a CA-k osztályozása *súlyosságuk* szerint a legfontosabb, eszerint letális (az esetek több mint felében halálhoz vezető), súlyos (orvosi beavatkozás nélkül halálos és/vagy életre szóló fogyatékossgot okozó), és enyhe (orvosi beavatkozást igényelnek, de ennek elmaradásakor sem kell számolni súlyos kimenetellel) CA fokozatokat különítünk el. A nemzetközi szakirodalomban a letális és súlyos CA-kat együttesen szokás „major” CA-knak nevezni. Itt említem meg a minor anomáliákat, amelyek a fejlődés szokatlan morfológiai variációi (ilyen pl. a gótikus szájpad), amelyek orvosi kezelést nem igényelnek, de a diagnosztikában, különösen a multiplex CA-kban segítségünkre lehetnek az adott kórkép azonosításában. Önmagukban azonban nem körjelzők, és ezért nem is kerülnek nyilvántartásra.

Közegészségügyi szempontból a *CA-k gyakorisága* a leglényegesebb, hiszen valamely betegségcsoport vagy kórkép társadalmi jelentősége az áldozatok számán

mérhető le. Eszerint gyakori (1 ezrelékes vagy ennél magasabb előfordulása), közepesen gyakori (1-10 ezrelék közötti), ritka (10 ezrelék körüli) és nagyon ritka (10 ezreléknél kisebb előfordulási gyakoriságú) CA egységeket különítünk el. Az I. táblázatban és 2. ábrán e gyakorisági csoportok részesedése látható az összes CA-n belül a magyarországi adatok alapján.

I. táblázat. A gyakoriságuk alapján csoportosított CA-k részesedése az összes CA-n belül

Előfordulási gyakoriság	Előfordulás 1000 születésre	%
Gyakori	40,5	62,0
Közepesen gyakori	17,4	26,7
Ritka	5,8	8,9
Nagyon ritka	1,6	2,4
Együtt	65,3	100,0



2. ábra. Az egyes CA-k előfordulási gyakorisága az összes CA-n belül

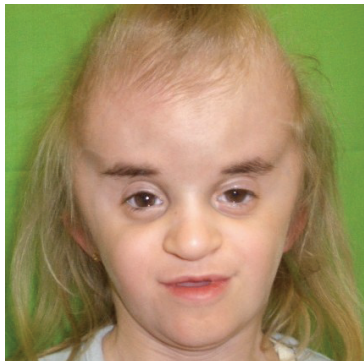
Nyilvánvalóan a gyakori CA-knak van a legnagyobb közegészségügyi jelentősége, ide 10 CA tartozik, közülük az ajakhasadék szájpadhasadékkal, vagy anélkül (CL±CP). A mintegy 25 közepes gyakoriságú CA közé tartozik a hátsó vagy lágyszájpad-hasadék (PCP).

A gyakoriság alakulását befolyásolja a földrajzi elhelyezkedés, a genetikai és környezeti tényezők, a rassz-differenciák, a kulturális szokások és az anyai (kismértékben apai) életkor.

A CA-k *kóreredeti értékelése és klinikai manifesztációja* alapján feltétlenül el kell különíteni az izolált és multiplex CA-kat.

Az *izolált CA*-kategóriába az egy szervre vagy szervrendszerre lokalizálódó CA-k tartoznak. Ezen belül is három csoporttal számolunk. (1) Az egyedüli CA lényegében egy jól körülhatárolható CA-t jelent, ilyen pl. az ajakhasadék. A CL±CP és PCP eltérő kóreredetű rendellenességek, míg az előbbi multifaktoriális, az utóbbi hátterében többnyire egy génhiba áll (monolokuszos). (2) Szekvencia esetében egy elsődleges CA-hoz társul egy másodlagos CA, ezért az utóbbi nem tekinthető önálló CA-nak. Ilyen a Robin szekvens (később részletes leírását adom). (3) A komplex CA-k valamely szerven vagy testrészen belüli CA-k kombinálódását jelentik. Az ajakhasadék és a lágyszájpad-hasadék kombinációja (teljes hasadék) ide sorolható.

A *multiplex CA*-k több különböző szerv vagy testrész egymástól független anatómiai elváltozását, a CA-k a kombinálódását jelentik egy személyben (3. ábra). Ezen belül is három csoportot érdemes elkülöníteni. (1) CA-szindrómák. Hátterükben kromoszóma-aberrációk (pl. Down kór), génmutációk (pl. Apert és Crouzon szindróma) (3. ábra), és teratogén (pl. Diphedan = phenytoin, tehát gyógyszer) okozta rendellenességek állnak.



3. ábra. Apert és Crouzon szindrómák (szájpadhasadékkal)

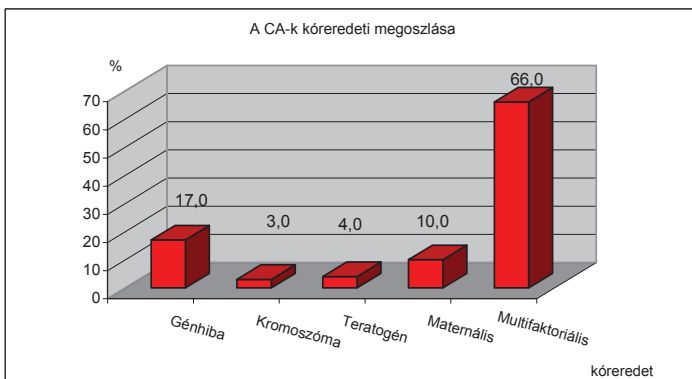
(2) A CA-asszociációk létrejöttekor a CA-k társulása bizonyosan nem véletlenszerű (pl. CHARGE), de a patogenetikai ok még nem ismert. (3) Végül a különböző CA-k véletlenszerű - random - kombinációjával is számolni kell. Ez utóbbiak elég ritkák lennének, ha már jobban ismernénk a különböző kórokokra visszavezethető multiplex CA-egységeket.

Végül szokás *kialakulásuk mechanizmusa* szerint is osztályozni a CA-kat. Ha létrejöttüknek belső: genetikai oka van, a fejlődés félresiklik, primer morfológiai defektus jön létre, malformációról beszélünk. Amikor a CA-kat külső (teratogén) okok idézik elő, a primeren normálisan fejlődő szerv másodlagosan destrukciót szenved, diszrupcióról beszélünk. Ha a normálisan fejlődött testrész (maternális) mechanikai hatásra szenved elváltozást, deformáció névvel illetjük e CA-kat.

Legfontosabb a CA-k kórokok szerinti értékelése (II. táblázat, 4. ábra).

II. táblázat. A CA-k kóreredet szerinti osztályozása

Kóreredeti kategória/csoport	Összes (%)
Genetikai	
Génmutációk	17
Kromoszóma-aberrációk	3
Exogén	
Teratogén	4
Maternális	10
Multifaktoriális	66
Együtt	100



4. ábra. Az ismert kóreredetű CA-k megoszlása

Jelenleg azonban CA-k több mint 15 %-ában még nem ismerjük a kórokokat (ezt a táblázatban nem tüntettem fel), ezért ilyen szempontból történő végleges értékelésüknek még nem érkezett el az ideje.

Az archasadékok kialakulásának pontos okát nem tudjuk teljes biztonsággal meghatározni. Az általában elfogadott multifaktoriális modell két tényezőnek tulajdonít döntő jelentőséget létrejöttükben: az egyik az örökletesség, a másik a magzatot a terhesség korai szakában ért külső ártalom.

A hasadékok kialakulásáért felelős, lassulást okozó géneket még nem sikerült pontosan azonosítani. A kutatások szerint 10-12 génnek lehet szerepe a hasadékok létrejöttében. A rendellenesség manifesztációjában sok kis gén együttes hatása érvényesül (poligénes öröklődés), mert a kiscének hatásukat önmagukban nem, csak összegződve képesek kifejteni.

A Humán Genom Projekt keretében fedezték fel az Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6) elnevezésű gént (Zuccherro et al., 2004), amit az 1-es kromoszómán azonosítottak (Osoegawa et al., 2007), egerekben a SUMO1 gént (Alkuraya et al., 2006), amelynek szintén szerepe lehet a rendellenesség kialakulásában. Az ún. EUROCRAN (European Collaboration on Craniofacial Anomalies) vizsgálatban – melyet részvételünk miatt később ismertetek – a MTHFR, MTHFD1, TGFA, TGFB3, SATB2, MSX1 gének felelősségét vizsgálva csak a legutóbbi esetben sikerült a hipotézis megerősítése.

Öröklődés akkor áll fenn, ha a családban már előfordult ilyen rendellenesség, vagy a gyermekben találkozik a szülőkben lappangó genetikai hajlam. Minél több családtag érintett, annál inkább várható ismételt előfordulásuk. Az örökletesség mértékét a különböző statisztikák 30-50%-ban jelölik meg, a hazai felmérések ennél is nagyobb arányú, 72%-os genetikai részesedést feltételeznek. Egy ajak± szájpadhasadékos gyermek vagy szülő esetén a következő terhességben az előfordulási gyakoriság 4 %. Két ajak±szájpadhasadékos gyermek esetében ez az arány már 9 %. Egy szülő és egy gyermek együttes érintettsége esetén pedig 17 % a rizikója hasadékos gyermek születésének. Az izolált szájpadhasadék esetében a gyakorisági adatok kedvezőbbek. Egy érintett gyermek esetén a következő gyermeknél az előfordulás kockázata 2 %. Két gyermek érintettsége esetén 10 %. Az egyik szülő érintettsége esetén ez az arány 6 %. Amennyiben egy szülő és egy gyermek érintett, az ismétlődés valószínűsége 15 %.

A kedvezőtlen külső hatások közül eddig az anya által szedett phenytoin (Diphedan) (Puhó et al., 2007) szerepe egyértelműen igazolódott, a dimenhydrinate (Daedalon) (Czeizel et al., 2003) szerepe felvetődött, de a teratogén ártalmak között az influenza, vírusfertőzések (Métneki et al., 2005), magas lázzal járó betegségek (Ács et al., 2006), dohányzás (Honein et al., 2007), alkoholfogyasztás (Romitti et al., 2007), állatkísérletekben A vitamin túladagolás (Lorente et al., 1978) is szerepelnek. Mindezek hatása azonban még tisztázásra szorul.

Újabbán a betegségek népegészségügy jelentőségét már nem gyakoriságukon és halálozásukon, hanem az *elvesztett életévekben*, illetve a *károsodott életévek mennyiségén* mérik. A CA-k születés kori kezdete és defekt állapota miatt nem csodálkozhatunk azon, hogy e mutatók szerint a CA-k a szívinfarktusok, a magasvérnyomás-agyérkatasztrófák és a daganatok társadalmi veszélyességét is felülmúlják (Czeizel és Sankaranarayan, 1984).

## II. A KÓREREDETI KUTATÁSOK VIZSGÁLÓMÓDSZEREI

A CA-k kórerediti kutatásában három fő irányzat különíthető el:

### 1. Az állatkísérletek.

A CA-k kutatásában az állatkísérletek csak modellként hasznosíthatók, közvetlen orvosi hasznuk ritkán adódik. A magyarázat sokrétű. Egyrészt az állatok és az emberi faj génállományában ugyan meglepően kicsi az eltérés, mégis a genom szervezettsége és megnyilvánulása alapvetően eltér az emberekben. Míg az állatfajokban a fontosabb betegségek általában a Mendel-szabályok szerinti monolokuszos öröklődésűek, addig az emberi egészség elsőszámú közellenségei csaknem mindig a poligénes hajlam és azt ezt provokáló környezeti hatások eredői, ezért rájuk a Galton szabályok érvényesek. Ide sorolható az archasadékok két gyakori izolált CA megnyilvánulási egysége is. Másrészt a magzat fejlődése során rendellenességet előidéző külső tényezők is alapvető eltérést mutatnak az ember és a különböző állatfajok között. Elég arra utalni, hogy az emberi magzatokban eddig legsúlyosabb CA-tragédiát okozó Talidomid (e gyógyszer ismert neve Contergan) patkány kísérletekben nem bizonyult teratogénnek. Ezzel szemben az orvoslásban már több mint 100 éve használt acetilszalicilsav (közismert nevén Aspirin) a vemhes rágcsálók magzataiban gyakran okoz súlyos rendellenességeket, az emberi magzatokban pedig bizonyosan nem. Így sajnos állítható, hogy a CA-k végső „teszt” objektuma csak az ember lehet.

### 2. Klinikai megfigyelések

Az orvosi hozzájárulás a CA-k kórereditének megismerésében az esetismertetéseknek (ún. kazuistikáknak), a klinikai beteganyagok feldolgozásának és a kettős-vak ellenőrzött kutatásoknak (ún. randomizált kontrollált kutatásoknak = RCT) köszönhető. Az esetismertetések azonban általában olyan kiragadott és érdekes összefüggésekre utalnak, amelyek egyediségük miatt ritkán általánosíthatók. A klinikai beteganyagok feldolgozásakor a legnagyobb gond a kiválasztottságukból („selection bias”) adódik, hiszen kórházba már csak a legsúlyosabb esetek kerülnek, ráadásul általában nincs megfelelő kontrolljuk. A klinikai kutatás legmagasabb szintjét jelentő RCT-re várandósokban pedig általában nem kerülhet sor etikai okokból. Így, elismerve,



hogy a CA-k kóroainak megismerésében a felkészült orvosoknak komoly szerepük volt, nem tagadhatók a klinikai megközelítés korlátai.

### 3. Az epidemiológia kutatások

Az epidemiológia, vagyis a járványtan a tömegméretű járványok értékelésére kidolgozott módszertan volt, amelyet a 20. században kiterjesztettek a betegségek okainak jobb megértése érdekében. Megfelelő (kellő esetszámú és a népséget reprezentáló) mintában történik az adott betegségsz csoport kutatása. Az epidemiológiai megközelítésnek három szintje van:

a.) A *leíró* (deskriptív) epidemiológia az adott betegség előfordulásának (incidenciájának és prevalenciájának), térbeli és időbeli alakulásának, valamint demográfiai (nem, életkor stb.) jellemzőinek a meghatározására törekszik.

b.) Az *analitikai* epidemiológia az adott betegség kóroainak a feltárására hivatott. Leggyakrabban a CA-s esetek és megfelelő kontrolljaik összehasonlítására törekszünk.

c.) A *katasztrófa* epidemiológia a természet (pl. földrengések) vagy az emberiség (pl. a Hiroshimában és Nagasakiban ledobott nukleáris bombák, vagy a csernobili atomreaktor-baleset) okozta különleges katasztrófák eseteiben, esetleg az ember önmagának teremtett vészhelyzeteiben (pl. öngyilkossági kísérlet) törekszik az ártalmas hatások következményeinek a felmérésére.

Az epidemiológiai módszerek hasznosítására két különböző megközelítés kínál lehetőséget. Az egyiket a szakirodalomban *ad hoc epidemiológiai kutatásoknak* nevezik, amikor is valamilyen hipotézis igazolására vagy elvetésére szerveznek alkalmi tudományos vizsgálatot. A másikat azok a *közegészségügyi rendszerek* képezik, amikor is nyilvántartásokat (ún. regisztereket), felügyeletet (ún. surveillance-eket) és monitorokat hoznak létre valamely népesség folyamatos epidemiológiai értékelésére.

A CA-k területén két "hungarikum" áll rendelkezésünkre, az egyik a Veszélyeztetett Rendellenességek Országos Nyilvántartása, a másik a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete. Miután e két rendszer adatbázisa jelentette kutatásaim nyersanyagát, ezért e szervezeteket és működésüket tanulmányom különálló, következő részében mutatom be.

### III. A VIZSGÁLATI ANYAG ÉS MÓDSZERTAN

#### 1. A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONy)

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONy) 1970-ben kezdte meg működését. Vezetője, Dr. Czeizel Endre nagy súlyt helyezett a nemzetközi elvárásokra, elsősorban a WHO irányelvekre. A CA-s esetek bejelentése *több forrásból* történt, ezek közül négy volt a legfontosabb: (1) A *szülész* szakorvosok, mivel Magyarországon lényegében minden szülés kórházban, az ő felügyeletük mellett történik. (2) A *gyermekgyógyászok*, mert egyrészt a nagyobb szülészeti intézmények neonatológusaként minden újszülöttet megvizsgálhatnak, másrészt a CA-s esetek ellátása később a gyermekgyógyászati intézményekben (beleértve a sebészeteket, kardiológiákat, ortopédiákat, stb.) történik. (3) Ha CA-s újszülött, vagy csecsemő elhunyt, kötelezően boncolásra került, a *kórbonctani* intézményektől a szükséges információk megkaphatók voltak. (4) 1984-től a magzati diagnosztikai központokban felismert magzati rendellenességeket is bejelentették.

A VRONy feladata 5 fő célkitűzést foglalt magába:

1. *A CA-s esetek esetleges halmozódásának korai felismerése.*
  2. *Az orvosi ellátás támogatása a várható CA-s esetek becslése alapján.*
  3. *A különböző CA-egységek népegészségügyi jelentőségének megállapítása.*
- Erre - a WHO megbízásából - először a magyar adatok alapján került sor az összes CA-egységben, nemzetközi együttműködés keretében. Így a WHO és más nemzetközi szervezetek a magyar értékek alapján becsülték a mintegy 50 CA-egység okozta életév-veszteséget és károsodott életév-mennyiséget.
4. *Az új genetikai ártalmak alakulásának mérése („monitorozása”).*
  5. *A VRONy adatbázis tudományos kutatásra történő hasznosítása.*

A VRONy célkitűzései között a tudományos kutatás is szerepel, tehát a VRONy adatbázisa *közkincs*, minden érdeklődő szakember rendelkezésére áll. Mindennek köszönhetően lehetett a VRONy anyaga az én Ph.D. dolgozatomnak is nyersanyaga.

A WHO szakértő bizottságának megállapítása szerint a magyar VRONy az 1980-as években a világ legszínvonalasabb ilyen jellegű CA- nyilvántartásává vált. Ennek okai a következők:

a/ Valamely CA-nyilvántartásnak a minősége elsősorban a *CA-diagnózisok helyességén* múlik, illetve ismerni kell a hibás diagnózisok arányát. A VRONY önálló epidemiológiai részlegének munkatársai az 1970-es években ad hoc epidemiológiai kutatások keretében felkeresték bizonyos régió szülészeti, gyermekgyógyászati és kórbonctani intézményeit, és kigyűjtötték a kutatási témával választott gyakori és közepesen gyakori CA-s eseteket. E kutatások egyben lehetőséget kínáltak a bejelentett CA-s esetek diagnózisának az ellenőrzésére is.

Így igazolódott be az archasadékos esetek szinte 100 %-os diagnosztikai korrektsége, szemben a végtaghiányos CA típusok igen alacsony diagnosztikai pontosságával. Az 1980-as évektől működő Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete folyamatos lehetőséget nyújt a diagnózisok ellenőrzésére, illetve az újabb orvosi vizsgálatok alapján azok pontosítására.

b/ A CA-regiszterek másik minőségi kritériuma a *CA-s esetek nyilvántartási teljessége*, vagyis hogy a CA-s esetek minél nagyobb számban kerüljenek nyilvántartásra, vagy hogy legalábbis becsülni lehessen a nyilvántartott CA-esetek %-os teljességét. Az ad hoc epidemiológiai vizsgálatoknak köszönhetően Magyarországon meghatározták a különböző CA-egységek *valódi gyakoriságát*, és ezt összehasonlították a bejelentések alapján számított nyilvántartási gyakoriságokkal. Emellett az egyes egészségügyi intézmények ágylétszáma, illetve betegforgalma alapján számítógépes becslés révén kiszámították a várható CA-s esetek számát, és ha a bejelentett esetek száma ettől jelentősen elmaradt, figyelmeztették az intézmény igazgatóját a mulasztásról. Ez hozzájárult a bejelentések arányának javulásához. Mindezeknek köszönhetően az összes CA-s esetek gyakorisága „világrekordot” ért el Magyarországon, az 1980-as években közelített az 5 %-hoz. (A többi jó CA-nyilvántartású országban - pl. Svédországban vagy Kanadában - az összes CA-k bejelentési aránya a 3 %-ot sem érte el.)

Az ajakhasadékos esetek nyilvántartási teljessége 98%, míg a szájjpadhasadékos esetekben ez az érték 86%.

c/ A CA-nyilvántartások minőségének harmadik kritériuma a *CA-s esetek szakszerű értékelése*. A VRONY orvosi ellenőrzés alatt állt, a bejelentett CA-diagnózisokat ellenőrizték, és az irreálisokat telefon- vagy egyéb megkeresések alapján tisztázták.

Elkülönítették az izolált és multiplex CA-kat, mivel pl. az izolált ajakhasadék kóreredete alapvetően különbözik a multiplex CA-k részeként jelentkező

ajakhasadéktól. Bevezették az un. regiszter diagnózisokat, mivel bizonyos CA-kombinációkat csak bizonyos kórokok képesek előidézni. Ha például egy csecsemőnek körömhíánya vagy kifejezett körömfejletlensége ajakhasadékkal társul, az édesanyja igen nagy valószínűséggel epilepsziás, és phenytoin (Diphedan) kezelésben részesült.

## **2. A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF)**

Az *esethalmozódások* értékelésekor azonban kiderült, hogy a tény regisztrálásán túl szükség van a kórokok feltárására is, hiszen enélkül nincs mód a CA-kat okozó ártalmak megelőzésére. Ezért a különböző CA-egységek idő- és régióbeli halmozódásakor mindig külön ad hoc epidemiológiai vizsgálatot szerveztek. A CA-s esetek kórokai csak akkor értékelhetők, ha hozzájuk illesztett egészséges újszülöttek anyjának családi előzményeivel és terhesség alatti eseményeivel hasonlítjuk össze az ő édesanyjukat.

Ezért 1980-ban létrejött a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF), mely szervezet számos feladat megoldására hivatott:

- a.) A legfontosabb az egyes CA-egységek *okainak* kutatása, pl. az anyai betegségek, gyógyszerkezelések, munkahelyi és más környezeti ártalmak (mint a leggyakrabban érvényesülő teratogén hatások), vagy a családi anamnézis révén az adott CA öröklődésére utaló adatok beszerzése.
- b.) Alkalmas a VRONy-nak bejelentett *CA-diagnózisok ellenőrzésére* és az adatok megbízhatóságának javítására. A szülőktől kérik a bejelentett CA-k megerősítését, és tájékoztatást nyújtanak a CA-ról. Ami lényegesebb, a bejelentés után eltelt hónapokban további orvosi vizsgálatok történhetnek, amelyek pontosíthatják a CA diagnózisát.
- c.) A szülőkkel felvett kapcsolat segít olyan további *személyi* (pl. foglalkozási) adatok beszerzésében, amelyre a CA-s eset VRONy-nak történt bejelentésekor nem került sor.
- d.) Lehetőséget kínál az anya *hozzájárulásának* megkérésére gyermekük személyi adatainak regisztrálása érdekében. Viszonzásul a szülőket tájékoztatják az adott CA kezelésében, rehabilitációjában és az ismétlődés kivédésében elért újabb orvosi eredményekről, a gyakoribb CA-csoportokban (pl. az archasadékokban) szenvedő gyermekek szüleinek pedig évente szülői értekezletet

szerveznek, ahol a téma szakemberei ellenőrzik a gyermek állapotát és válaszolnak a szülők kérdéseire.

A FREKF működése kapcsán három vizsgálati csoport kerül értékelésre:

(1) Az *esetek* CA-val sújtottak (őket a VRONY-ból választják ki), lehetnek élve- vagy halvaszülöttek, illetve a magzati diagnosztika után a terhesség második, esetleg harmadik trimeszterében megszakításra kerülő magzatok.

Csak azok az esetek kerülnek át, akiknek a születése, illetve terhességmegszakítása és a bejelentés között három hónapnál rövidebb idő telt el. Ez a rövid időintervallum a diagnózis és az adatkérés között növeli az adatgyűjtés pontosságát, és csökkenti az anya visszaemlékezése miatti torzítást (recall bias). Így a VRONY-ból a bejelentett CA-s esetek 77%-a került be a FREKF-be, ez az ajakhasadékok esetében 100 %-os, a lágyszájpad hasadékokban 92 %-os volt.

(2) A *kontrollok* kiválasztása a Központi Statisztikai Hivatal Népszámlálási Intézetének segítségével történt, a FREKF szakemberei által megadott CA-s esetek ismeretében. A kontrolloknak bizonyosan nem volt CA-ja. Minden esethez általában két ilyen kontrollt „illesztettek”, a CA-s esetek neme, születési ideje (ugyanazon év ugyanazon hónapján belül ugyanazon a héten), és a szülők lakóhelye (ugyanazon a földrajzi régió) szerint. 1986 és 1992 között minden CA-s esethez három kontrollt választottak, mivel a kontrollok számának növelése javítja a biostatistikai elemzés megbízhatóságát. 1992 után már nem volt anyagi támogatás a 3. kontroll alkalmazásához.

(3) A *rendellenes kontrollokat* ugyancsak a VRONY-ból választották ki, ők Down kórosak voltak. A Down kórt okozó 21-es triszómia a fogamzást megelőző számcsökkentő osztódás során bekövetkező hiba következménye, ezért nem állhat kapcsolatban a fogamzást követően a magzatot érő ártalmas hatásokkal. Ugyanakkor a CA miatt az édesanyákban ugyanolyan emlékezési hatékonysággal lehet számolni, mint a CA-s esetekben, így becsülhető a nem CA-s kontrollok édesanyjának emlékezet-torzulása.

A családi, egészségi és a vizsgált terhességre vonatkozó adatok begyűjtése három forrásból történt. Az anyáknak postán küldték ki (i) a kutatás lényegét és fontosságát indokoló levelet, mellékelve (ii) egy kérdőívet, (iii) a gyakoribb anyai betegségeket és gyógyszereket tartalmazó listát, (iv) az önkéntes együttműködésüket igazoló nyomtatványt, (v) az adott CA-vel kapcsolatos ismertetőket, amely az édesanya gyermekénél előforduló CA feltételezett kóreredetével, a szükséges kezelésekkal és

rehabilitációs eljárásokkal, valamint a következő terhességben a megelőzés lehetőségével foglalkozott, végül (vi) a kért dokumentáció visszaküldésére szolgáló, előre térített válaszborítékot.

A FREKF-ének adatbázisa három különböző forrásból ered:

*(1) Orvosilag dokumentált prospektív adatok.*

Az esetek és kontrollok szüleit megkérték a terhesgondozási könyv és a terhességgel, a szüléssel, valamint az újszülött egészségi állapotával kapcsolatos valamennyi orvosi dokumentáció (főként zárójelentés) megküldésére. Magyarországon a terhesgondozáson történő részvétel kötelező, ennek elmulasztásakor a várandós nem kapja meg a szülést követően neki járó anyagi juttatásokat és munkahelyi foglalkozási mentesítéseket. Ezért lényegében a várandósok 100%-a részt vesz a terhesgondozásban, átlagosan 7-szer keresik fel az intézményt. A első vizitre általában a 6-12. terhességi hét között kerül sor. A várandóst gondozó orvos a terhesgondozási könyvbe beírja a várandós betegségeit és az ezzel kapcsolatos gyógyszeres kezeléseket, a védőnő rögzíti a fontosabb személyi és szociális adatokat. Fontos, hogy ezek az adatok még a születés előtt kerülnek kitöltésre, tehát az újszülött állapota erre befolyást nem gyakorol.

*(2) Retrospektív, anyától származó információk.*

Az anyáknak kiküldött kérdőív az anyai jellemzőket (életkor, családi állapot, foglalkozás), a családi előzményeket, a terhességi komplikációkat, az anyai betegségeket, az anya által szedett gyógyszereket és ún. védőszereket, így vitaminokat (pl. folsav) tartalmazta, figyelembe véve a terhesség hónapjait.

Az édesanyák terhességének vége és az „információ csomag” visszaküldése között az eset csoportban  $3,9 \pm 2,2$ , a kontroll csoportban  $5,2 \pm 2,9$ , míg a rendellenes kontroll csoportban  $3,5 \pm 1,2$  hónap telt el.

*(3) A nem-válaszolók családlátogatása során szerzett információk.*

A FREKF felhatalmazást kapott arra, hogy a területi védőnőket felkérje a nem-válaszolók otthoni meglátogatásra, akik segítettek a kérdőív kitöltésében. Ezen túl ellenőrizték és rögzítették a terhesgondozási könyv, a szülési zárójelentés és más orvosi dokumentációk adatait. Az Etikai Bizottság nem járult hozzá minden nem-válaszoló kontroll édesanya meglátogatásához, mivel szerintük ez zavarta volna a nem CA-s gyermekek családját. Így egy validációs vizsgálat keretében közülük csak 200 édesanyát látogattak meg, és szereztek be a szükséges adatokat.

A CA-s esetek 96,3%-ában (84,4% válaszolt levélben, 11,9%-ot a védőnők személyesen látogattak meg) álltak rendelkezésre a szükséges adatok. A kontrollok

82,6%-a válaszolt levélben, védőnői látogatásra a fentiek miatt csak 0,4%-ban került sor. A rendellenes kontrollok 95,0%-ában sikerült a szükséges adatokat beszerezni, még pedig 84,0%-ot válaszadás és 11,0%-ot családlátogatás révén.

A terhesgondozási könyv az esetek 88,4%-ában, míg a kontrollok 93,8%-ában állt rendelkezésre. Az esetek és rendellenes kontrollok édesanyja 98,4%-ban járult hozzá gyermeke nevének és címének nyilvántartásához. A kontrollok nevét és címét nem tartják nyilván.

Az életmód-faktorok közül a dohányzást és a szeszesital-fogyasztást nem lehetett a kérdőíves adatgyűjtés során – megbízhatatlanságuk miatt – értékelni (Czeizel et al., 2002). Erre az egyik ad hoc epidemiológiai vizsgálat keretében, személyes interjú adatfelvétel során került sor, amit az együttlakó családtagok információival egészítettek ki (Czeizel és Nagy, 1986).

Az 1997 utáni adatok teljes feldolgozására ezidáig nem került sor, elmaradtak a szükséges adat-ellenőrzések is. Így kutatásaim során a FREKF 1980 és 1996 közötti anyagát értékeltem.

A III. táblázatban a FREKF adatbázisát mutatom be, mégpedig két időszakban: 1980. és 1996., illetve 1997. és 2002. között (nyers adatokból), és a teljes anyagot együttesen.

III. táblázat. A FREKF adatbázisa

Vizsgálati csoportok	1980-1996	1997-2002	Teljes anyag
Esetek (CA)	22.843	7.079	29.992
Kontrollok	38.151	14.448	52.599
Rendellenes kontrollok	834	233	1.067

A két izolált archasadék CA-egység vizsgálatakor az analitikai epidemiológia bevált módszerét: az eset-kontroll összehasonlítást alkalmaztuk három formában. (i) Egy esetet a hozzáillesztett egy kontrollal hasonlítottuk össze és ezeket az *eset-kontroll párok*at értékeltük a McNemar módszer értelmében. Általában az egyes esetek értékelésekor több illesztett kontroll állt rendelkezésünkre, ezért véletlenszerűen választottuk ki a párját. (ii) Az eseteket az adott CA *összes kontrolljához* hasonlítottuk, mivel így

javítható a statisztikai biztonság. (iii) Az eseteket az *összes CA kontrolljával* is összevetettük, a kontrollok édesanyjában jelentkező esetleges emlékeztetorítzás kizárása érdekében.

Az adatok *biostatistikai* feldolgozásához a SAS 8,02 (SAS Institute, Cary North Carolina, USA) software-t használtuk. A kvantitatív változókat Student-féle t-tesztel, a kvalitatív változókat esélyhányadossal (OR) és 95%-os confidencia intervallumukkal (95% CI), vagy chi négyzet teszttel elemeztük. A heveny és idült anyai betegségek, valamint a terhesség alatti szövődmények prevalenciáját, továbbá a gyakran használt gyógyszerek és az ún. védőszer (a terhesség alatti szövődmények és bizonyos CA-k megelőzésére hivatott medicinák, pl. a magzatvédő vitaminok) használatának gyakoriságát az egyes archasadékos CA csoportokban a megfelelő kontrollokkal összehasonlítva elemeztük. Nyers és standardizált esélyhányadosok révén hasonlítottuk össze az eseteket a három kontroll csoporttal. Az előzetes, nem standardizált értékeléskor a Mantel-Haenzel tesztet (5-nél kisebb eset vagy kontroll számnál a Fisher-féle exact tesztet) alkalmaztuk. Az esély-hányadosokat mindig az ún. zavaró tényezők (confounderek) figyelembe vételével számoltuk ki. Az anya életkorára, szülési sorrendjére, foglalkozására (amit szociális helyzete indikátorának tartottunk), mindig figyelemmel voltunk a standardizálásra használt többváltozós logisztikus regressziós modell alkalmazásakor. Emellett az egyes kutatási témákban a standardizált OR kiszámításakor a kondicionális logisztikus regressziós modell használatakor a terhességi komplikációkat, a heveny és idült anyai betegségeket, valamint a gyógyszer és védőszer használatát is értékeltük. Az eset-kontroll párok multiplex összehasonlításakor az ún. Tukey-Bonferroni módszert (Altman, 1996) is hasznosítottuk.

A magyar FREKF jelenleg (1) világviszonylatban a legnagyobb eset és kontroll számmal rendelkezik, emellett más elismert előnyökkel is rendelkezik, mivel (2) népességre alapozott adatbázisból táplálkozik, tehát kiválogatódási torzítással nem kell számolni, és (3) a magyar népesség rasszikusan homogén. Ezen túl (4) minden esetben illesztett, egészséges kontroll párja van és (5) a zavaró tényezők hatását kontrollálni lehetett. (6) A terhességi szövődmények, anyai betegségek és a terhest érő hatások (pl. gyógyszerek) döntő többsége prospektíve és orvosilag dokumentált. (6) A CA-k diagnózisának jó a validitása, mivel orvosok jelentették be, és ezeket a diagnózisokat a VRONy szakemberei személyesen ellenőrizték, ezen túl a FREKF-ben az idő múlásával a pontosított CA diagnózisokat is figyelembe vehették, (7) az izolált és multiplex CA-kat gondosan elkülönítették. Mindezek különösen igazak a CL $\pm$ CP-s és PCP-s esetek



diagnózisára, ahol (8) a bejelentés teljessége is ismert és a hibás diagnózisok aránya minimális.

#### **IV. KUTATÁSAIM HAZAI ELŐZMÉNYEI, EURÓPAI EGYÜTTMŰKÖDÉS, Ph.D. DOLGOZATOM CÉLJAI**

##### **1. Hazai előzmények**

A VRONY, majd az FREKF anyagának és az ehhez kapcsolódó epidemiológiai kutatásoknak köszönhetően a CA-k kórerediti kutatásában hazánk a nemzetközi tudomány élvonalába emelkedett. A vizsgált CA-k között az archasadékok kiemelt helyet kaptak.

A klinikai gyakorlatban be kell érünk csupán a CA-k leírásával, mivel tüneti kezelésekre vállalkozunk. Az orvosi genetikában a cél a CA-k okának feltárása, hiszen csakis így van mód az ismétlődési kockázat becslésére és megelőzésükre. Az archasadékok esetében a kórokok még pontosan nem ismertek, ezért pathogenetikai osztályozásuk az elfogadott (Czeizel és Hirschberg, 1997).

Első lépésben az archasadék megnyilvánulását kell értékelni, eszerint izolált és multiplex archasadékokat kell különítünk el.

Az archasadékok genetikailag és klinikailag két eltérő típusba sorolhatók.

##### **1. Az egyik forma az**

- a) ajakhasadék önmagában (cleft lip=CL) (5. ábra), vagy
- b) ajakhasadék szájpadhasadékkal együtt: ajak±szájpadhasadék (cleft lip + cleft palate: CL±CP/CLP) (6. ábra). A hasadék enyhébb esetben csak a keményszájpadot érinti (elülső vagy primer szájpad), súlyosabb formában a kemény- és lágyszájpadra egyaránt kiterjed: ez a teljes hasadék. (1. ábra) Az ajak- és szájpadhasadék komplex CA-nak számít az izolált CA kategórián belül.

A kétféle megjelenés közös megnevezése: ajak±szájpadhasadék (CL±CP)



5. ábra. Egyoldali részleges és kétoldali ajakhasadék



6. ábra. Ajakhasadék és szájpadhasadék

7. ábra. Hátsó szájpadhasadék

2. A másik forma az izolált szájpadhasadék (posterior cleft palate=PCP, hátsó vagy szekunder szájpadhasadék) (7. ábra). A PCP megjelenést az ajak±szájpadhasadékokban észlelt enyhébb formájú elülső szájpadhasadéktól való elkülönítés miatt használjuk. (A későbbiekben a rövidítéseket, illetve a magyar megnevezéseket egyaránt használom.)

Fogh-Anderson 1942-ben igazolta, hogy a két megjelenési forma: a lágyszájpad hasadék és az ajak±szájpadhasadék két teljesen különböző kórereditű fejlődési rendellenesség. Ahogyan már utaltam rá, különböző súlyossági fokozataik vannak. Enyhébb esetben az ajakhasadék (CL) egyoldali, (a baloldal gyakrabban érintett), a kétoldali előfordulás közepsúlyosnak tekinthető. Súlyos esetben az ajakhasadék ráterjed a keményszájpadra is (CL+CP). A hátsó szájpadhasadéknak (PCP) szintén különböző súlyossági fokozatai vannak, enyhébb esetben csak a lágyszájpad érintett, súlyosabb esetben a keményszájpadra is kiterjed.

Az izolált archasadékok gyakorisága: 2%. Az ajak és szájpadasadékok (CL±CP) együttes gyakorisága: 1,0 %, (ebből CL: 0,36%, CL±CP: 0,67%) (többségük fiú), míg a PCP: 0,5% (többségük leány). Az izolált CL±CP-s esetek magyarországi gyakoriságát Czeizel (1993) 1,03% találta, míg az izolált PCP-es esetek gyakorisága 0,42% volt.

A kétoldali ajakhasadékok 86%-a, az egyoldaliak 68%-a társul szájpadasadékkal. Az egyoldali hasadékok kilencszer gyakoribbak a kétoldali formáknál és gyakrabban baloldaliak. A ritkábban érintett neműek utódainál nagyobb az ismételt előfordulás kockázata. Minél súlyosabb a rendellenesség megnyilvánulása, annál valószínűbb az ismételt előfordulás (pl. CL 3%, CL±CP 6%).

Czeizel és Tusnády (1972) Magyarországon is igazolta CL±CP multifaktoriális kórereditét, az örökletesség mértékét 72 %-ra becsülték. Az izolált PCP kórereditét heterogéennebbnek találták.

A komplex archasadékok közé sorolhatók még a nagyon ritka median és ferde archasadékok.

Az izolált archasadékok sajátos csoportját képezik a szekvensok, amikor egy izolált fejlődési zavarhoz másodlagos következményként társulnak további rendellenességek. Ilyen a Robin-szekvens, amikor a mandibula fejlődési zavara (micrognathia) miatt a nyelv hátrahelyeződik (glossoptosis), így elmarad a nyelvnek a szájpada kialakulásában játszott indukáló hatása. Ezért jellegzetes, U-alakú szájpadasadék alakul ki, míg a hátsó szájpadasadékban (PCP) a hasadék V-alakú (8. ábra). A Robin szekvens megnyilvánulásának jellegzeteségeit Czeizel, Hirschberg és Tary (1986) írták le.



8. ábra. Robin-szekvens. A gyermek arca és szájpadasadéka.

A *multiplex* archasadekek előfordulása esetén az archasadekhoz más, nem az arc területére lokalizálódó rendellenességek társulnak. Megkülönböztetjük közöttük a szindrómákat, asszociációkat és random kombinációkat. A szindrómákban való előfordulás valamely kórok (kromoszóma aberráció, mendelező génmutáció vagy teratogén ártalom) *több* szervrendszerre gyakorolt hatásának következménye - ezek közül az archasadek csak az egyik megnyilvánulás. A *multiplex* archasadekek alapvetően különböznek az izoláltaktól (nincs baloldali ajkasadek túlsúly, nem észlelhető a PCP leány-, illetve a CL±CP fiútöbblete). Az izolált és *multiplex* CL±CP-s és PCP-s eseteknek ezt az alapvető klinikai megnyilvánulási és kórerediti különbözőségét Magyarországon Czeizel és Tusnády (1971) igazolta. Nagyon sok – mintegy háromszáz - archasadekos szindrómát írtak le, és az archasadekek egyharmada valamilyen szindróma részjelensége.

Az asszociációk kóroka nem ismert, de az ún. komponens rendellenességeknek a vártnál nagyobb gyakoriságú kapcsolódása bizonyosan nem véletlen. Itt a Czeizel által 1981-ben leírt schisis-asszociációt (agy- és koponyahiány, nyitott gerinc, agysérv, rekesz rendellenesség, hasfal rendellenesség, ajak± szájpadasadek) említem meg.

A *multiplex* archasadekek jelentős hányadát nem sikerül szindrómaként vagy asszociációként azonosítani. Ennek három oka lehet: (1) a klinikusok nem ismerik fel a már leírt, tehát ismert szindrómákat vagy asszociációkat, (2) olyan szindrómáról vagy asszociációról van szó, amelyet még nem ismertek fel, végül (3) a komponens fejlődési rendellenességek véletlenül - random - kombinálódnak. Az utóbbi valószínűsége a komponens rendellenességek számának arányában drasztikusan csökken.

## **2. Az EUROCRAN program**

Az EUROCRAN (European Collaboration on Craniofacial Anomalies) programot 2003. februárjában indították el az archasadékok kórereditének jobb megismerése és ezáltal megelőzhetőségük érdekében. E programot előkészítő EU szakbizottság tagja volt Dr. Czeizel Endre is, így hazánk is résztvevője lett az EUROCRAN programnak, mégpedig az én koordinálásom mellett (Sárközi és Czeizel, 2003). Az EUROCRAN program kétirányú aktivitást fejtett ki. Egyfelől bizonyos konkrét célkitűzések megvalósítására törekedett pontosan rögzített protokoll szerint. Másfelől az egyes országok ajánlásokat tettek az EUROCRAN program céljainak teljesítése érdekében történő részfeladatok vállalására. Magunk - epidemiológiai kutatást választva - a magyar FREKF izolált CL $\pm$ CP-s és PCP-s eseteinek kórerediti elemzésére vállalkoztunk, és ez lett Ph.D. témám is.

## **3. Ph.D. dolgozatom terve és megvalósítása**

A FREKF adatbázisa alapján 6 téma látszott kutatásra érdemesnek:

1. Az izolált CL $\pm$ CP-s és PCP-s újszülöttek sajátosságainak vizsgálata, elsősorban annak tisztázása, hogy kisebb születési súlyuk korábban, azaz idő előtti születésükkel vagy méhen belüli súlynövekedésük visszamaradásával magyarázható-e.

2. Az izolált archasadékok e két típusával sújtott gyermekek édesanyjának demográfiai és más jellegzetességei értékelése. Az EUROCRAN program konferenciáin különösen a szociális helyzetük tisztázása látszott fontosnak.

3. Még soha sem került sor az ilyen CA-val sújtott esetek édesanyjánál a terhesség alatti szövödményeik szisztematikus kutatására.

4. E két CA típusban szükségesnek látszott a terhesség alatti anyai betegségek kevésbé vizsgált hatásának elemzése az izolált CL $\pm$ CP és PCP létrejöttében.

5. A gyógyszerek sokszor feltételezett teratogénitásának vizsgálata az archasadékok e két izolált típusának kórereditében.

6. A folsav és a folsav tartalmú mikroelem-kombinációk lehetséges protektív szerepe az izolált CL $\pm$ CP és PCP megelőzésében.

E témák kiválasztásakor egyrészt bizonyos, eddig megválaszolatlan kérdésekre kívántam választ adni, másrészt figyelembe kellett vennem a rendelkezésre álló

adatokat. Az 1., 3. és 6. célkitűzés megvalósítására vállalkoztam - ezekről számolok be Ph.D. dolgozatom V., VI. és VII. fejezetében. A 2. (Puho et al., 2005), 4. (Ács et al., 2005) és 5. (Puho et al., 2007) célkitűzések teljesítésére Dr. Czeizel Endre munkatársai vállalkoztak. Magam - hosszabb külföldi tartózkodás miatt - ezekben nem vehettem részt olyan mértékben, hogy saját kutatási eredményeimnek tekinthetném.

A VRONy anyagában szereplő és korábban nem értékelt multiplex archasadékos esetek értékelése céljából végzett kutatásaim első lépéséről számolok be Ph.D. dolgozatom VIII. fejezetében, és a jövőben klinikus orvosként e témában szeretnék további eredményeket elérni.

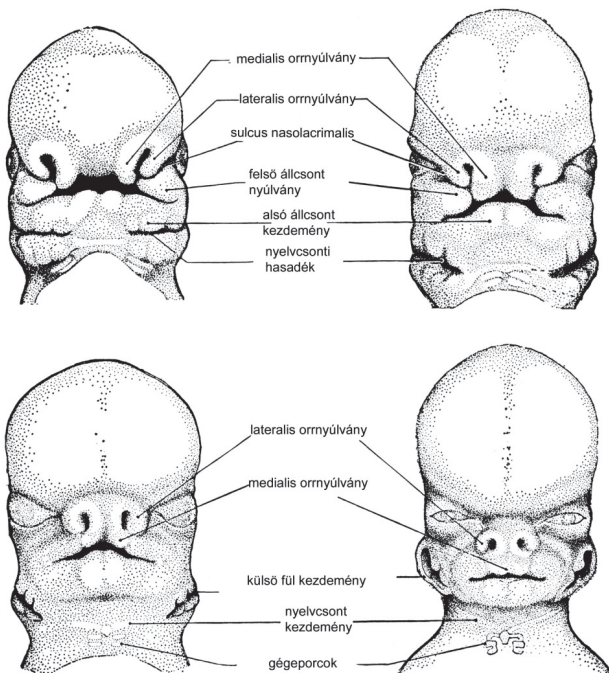
Ph.D. dolgozatom nyersanyagát a témavezetőm, Dr. Czeizel Endre által rendelkezésemre bocsátott VRONy és FREKF adatbázisa jelentette, amely - mint fent említettem - tudományos kutatás céljaira bárki rendelkezésére áll. Ph.D. dolgozatom témáit témavezetőm tanácsai alapján dolgoztam fel, a statisztikai analízisben tőle és munkatársaitól kaptam támogatást.

## V. AZ ARCHASADÉKOS MAGZATOK MÉHEN BELÜLI FEJLŐDÉSE

**Az izolált ajak+szájpadhasadékos és hátsó szájpadhasadékos újszülöttek születési súlya és gesztációs ideje**

### *Indoklás*

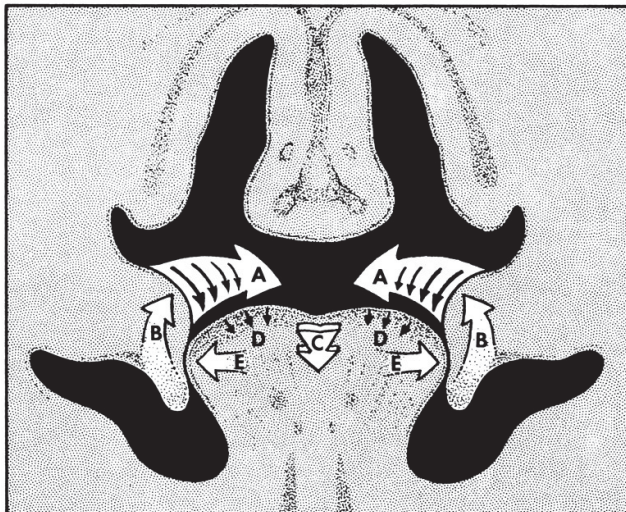
Közismert, hogy az arc ajak feletti része lényegében öt arcnyúlvány egymás felé történő mozgása, majd egyesülése révén alakul ki. A medialis orrnyúlvány horogszerűen oldalra nyúló része (processus globularis) adja a felső ajak oldalsó részét. Ez kétoldaltól a középén elhelyezkedő felső állcsonti nyúlvánnal összenőve alakítja ki a felső ajkat. Ha e képletek időben nem találkoznak össze, létrejön az egy-, illetve mindkét oldali ajakhasadék (9. ábra).



9. ábra. Az arc fejlődése



A felső állcsonti nyúlvány szöveteiből két szájpadnyúlvány (processus palatinalis) nő függőlegesen lefelé a nyelv melletti barázdába. Az arc hosszönvekedése folytán a nyelv egyre mélyebbre kerül, amíg a szájpadnyúlványok kikerülnek a nyelv melletti barázdából, és csapóajtószerűen egymás felé emelkednek. A szájpadnyúlványok szélei a közép vonalban összenőnek, elválasztva a szájüreget az orrüregtől. E fejlődési folyamat zavarai esetén alakul ki a szájpadhasadék (10. ábra).



10. ábra. A szájpád kialakulása (a betűk a sorrendiséget jelzik)

Az újabb kutatások szerint bizonyos növekedési faktorok, így a TGF (transforming growth factor) alfa ( $TGF\alpha$ ) és béta ( $TGF\beta$ ) hatást gyakorolnak az arcnyúlványok növekedésére és ezáltal összenövésére. E fehérjék működéséért felelős gének mutációja is szerepet játszhat az ajak- és szájpádhasadékok létrejöttében (Schutte és Murray, 1999; Chong et al., 2002). Felmerül a kérdés, hogy ez a növekedési zavar csak az arcra lokalizálódik-e, vagy általános hatása is van. Az utóbbi a méhen belül fejlődő magzat növekedésén mérhető le, ezért megvizsgáltam az izolált  $CL_{\pm}CP$ -vel és  $PCP$ -vel világra jött újszülöttek születési súlyát és gesztációs idejét.

A FREKF 1980 és 1996 közötti adatbázisában dolgoztam fel a születési súlyt és a gesztációs időt. Kis súlyú újszülöttnak a 2500 grammnál kisebb súllyal világra jötteket tekintjük, míg a koraszülötteknek a 37. gesztációs hét előtt születetteket.

### *Eredmények*

A szükséges adatok az esetek 88%-ában (80%-ban a szülők válasza, 8%-ban a védőnők családlátogatása alapján), míg a kontrollok 75%-ában álltak rendelkezésünkre. A validációs vizsgálat szerint a válaszolók és nem-válaszolók nem mutattak jelentős különbséget a terhességi komplikációk, anyai betegségek és gyógyszereszedések tekintetében.

Az izolált CL $\pm$ CP csoportban 1.374 eset-kontroll pár, míg a PCP csoportban 582 eset-kontroll pár került értékelésre. E kutatás célja az izolált archasadékos magzatok méhen belüli fejlődésének értékelése volt, mégpedig a születési súly és a gesztációs idő alapján. E mutatókat azonban számos más anyai faktor, zavaró tényező befolyásolta, ezért először ezeket kellett sorba vennem.

Az újszülöttek és szüleik fontosabb demográfiai adatait a IV. táblázatban mutatom be.

IV. táblázat. Az 1.374 CL  $\pm$  CP eset-kontroll és 582 PCP eset-kontroll pár fontosabb demográfiai adatai.

Demográfiai változók		CL $\pm$ CP		Összehasonlítás OR (95% CI)	PCP		Összehasonlítás OR (95% CI)
		Eset (N=1.374)	Kontroll (N=1.374)		Eset (N=582)	Kontroll (N=582)	
Fiú	No.	882	882	–	240	240	–
	%	64,2	64,2		41,2	41,2	
Iker	No.	18	11	1,6 (0,8-3,2)	4	3	1,3 (,3-6,0)
	%	1,3	0,8		0,7	0,5	
Szülési sorrend	Átlag	1,9	1,7	<b>1,2 (1,1-1,3)</b>	1,9	1,8	1,0 (0,9-1,2)
	S.D.	1,1	0,9		1,1	1,1	
Anyai életkor	Átlag	25,7	25,7	1,0 (1,0-1,0)	26,1	25,5	<b>1,1 (1,0-1,1)</b>
	S.D.	5,5	5,5		5,5	5,4	
Apai életkor	Átlag	28,9	28,8	1,0 (1,0-1,0)	29,3	28,6	<b>1,1 (1,0-1,1)</b>
	S.D.	6,2	6,1		6,0	5,7	

A CL $\pm$ CP eseteknél érvényesült a jól ismert fiú- (64,2%), míg a PCP-s eseteknél a leánytöbbség (58,8%). Az ikergyakoriságban nem volt értékelhető különbség az esetek és a kontrollok között. Az átlagos anyai és apai életkor lényegében azonos volt a CL $\pm$ CP csoportban az esetek és kontrollok között, csupán a szülési sorrend volt valamivel magasabb a CL $\pm$ CP-s eseteknél (1,1 vs. 0,9) (OR: 1,2, 95% CI: 1,1-1,3). Ezzel szemben a PCP csoportban az anyai és apai életkor átlaga (5,5 és 5,7 vs. 5,4 és 5,7) OR: 1,1 95% CI: 1,0-1,1) valamivel magasabb volt az esetek szüleiében, de a szülési sorrendben nem mutatkozott értékelhető eltérés.

A szülők szociális helyzetét az anyák foglalkozása alapján értékeltük (V. táblázat).

V. táblázat. Az anyák szociális helyzete foglalkozási kategóriáik alapján

Anya foglalkozása		CL ± CP		OR (95% CI)	PCP		OR (95% CI)
		Eset (N=1.374)	Kontroll (N=1.374)		Eset (N=582)	Kontroll (N=582)	
Értelmiségi	No.	106	153	<b>0,52 (0,42-0,65)</b>	51	61	0,82 (0,51-1,31)
	%	7,7	11,1		8,8	10,5	
Hivatalnok	No.	281	361	<b>0,74 (0,64-0,84)</b>	121	148	0,80 (0,57-1,14)
	%	20,5	26,3		20,8	25,4	
Szakmunkás	No.	394	435	<b>0,99(0,88-1,12)</b>	180	185	1,07 (0,95-1,21)
	%	28,7	31,7		30,9	31,8	
Betanított munkás	No.	249	186	<b>1,28 (1,11-1,48)</b>	91	92	1,01 (0,67-1,52)
	%	18,1	13,5		15,6	15,8	
Alkalmi-segédmunkás	No.	89	73	<b>1,31 (1,05-1,64)</b>	49	26	1,68 (0,94-3,01)
	%	6,5	5,3		8,4	4,5	
Háztartásbeli	No.	127	76	<b>1,72 (1,41-2,08)</b>	49	32	1,34 (0,77-2,31)
	%	9,2	5,5		8,4	5,5	
Egyéb	No.	128	90	<b>1,40 (1,13-1,73)</b>	41	38	0,90 (0,51-1,59)
	%	9,3	6,6		7,0	6,5	

A kontrollok édesanyja között több volt az értelmiségi és hivatalnok, míg az alkalmi- és segédmunkás, valamint a háztartásbeli kevesebb. Ezek a különbségek a CL±CP csoportban voltak szignifikánsak. Ez az esetek szüleinek alacsonyabb életszínvonalára utal, ezért, mint zavaró tényezőt, a születési súly és a gesztációs idő értékelésekor figyelembe kell venni.

Az életmód-faktorok (VI. táblázat) vizsgálatok azoknak az anyáknak a terhesség alatti dohányzását és szeszesital-fogyasztását vettük figyelembe, akik esetében ezt személyes interjú keretében a családtagok kikérdezésével egyetemben tudtuk értékelni.

VI. táblázat. A terhesség alatti dohányzók és szeszesital-fogyasztók aránya a vizsgálati csoportban.

Életmód faktorok	CL+CP (N=630)		PCP (N=179)		Kontroll (N=809)	
	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Dohányzás (napi számuk)</b>						
1 – 10	100	15,9	12	6,7	89	11,0
11 – 20	25	4,0	10	5,6	42	5,2
21 -	23	3,7	2	1,1	22	2,7
Együtt	148	23,5	24	13,4	153	18,9
<b>Szeszesital fogyasztás</b>						
Alkalmi	144	22,9	48	26,8	250	30,9
Rendszeres	4	0,6	2	1,1	5	0,6
Együtt	148	23,5	50	27,9	255	31,5
Tömény ital	70	11,1	31	17,3	86	10,6

A PCP-s esetek édesanyjai ritkábban (13,4%), míg a CL+CP-s anyák gyakrabban (23,5%) dohányoztak, mint a kontrollok (18,9%). A szeszesital-fogyasztók arányát alacsonyabbnak találtuk a hasadékosok édesanyjánál (23,5% és 27,9% vs. 31,5%).

A terhességi komplikációk vizsgálatakor az erősebb terhességi élmelygés, hányinger, hányás gyakoribb volt a kontrollok édesanyjában (eset: S.D. 5,8, kontroll S.D. 8,0). A praeeclampsia kivételével a többi vizsgált paraméter (fenyegető vetélés, fenyegető koraszülés, vérszegénység) is kissé nagyobb arányú volt a kontroll édesanyák csoportjában (lásd a VI. fejezetet).

Az anyai betegségek vizsgálatakor a VII. táblázatban csak a heveny gyulladáso kórképeket mutatom be, mivel csak itt találtunk értékelhető különbséget az esetek és a kontrollok édesanyjában.

VII. táblázat. A terhesség alatti anyai betegségek előfordulása

Helyen gyulladáso betegségek	CL ± CP				OR (95% CI)	PCP				OR (95% CI)
	Eset (N=1.374)		Kontroll (N=1.374)			Eset (N=582)		Kontroll (N=582)		
	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	
Nátha-influenza	432	31,4	253	18,4	<b>2,1 (1,7-2,5)</b>	151	25,9	104	17,9	<b>1,6 (1,2-2,1)</b>
Légzőrendszer	152	11,1	119	8,7	1,3 (1,0-1,7)	73	12,5	65	11,2	1,1 (0,8-1,6)
Gyomor-bél traktus	29	2,1	16	1,2	1,7 (0,9-3,2)	6	1,0	3	0,5	1,7 (0,4-7,0)
Húgyút	113	8,2	77	5,6	<b>1,5 (1,1-2,,0)</b>	46	7,9	40	6,9	1,1 (0,7-1,6)
Nemiszervek	117	8,5	112	8,2	1,1 (0,8-1,4)	33	5,7	46	7,9	0,7 (0,5-1,1)
Egyebek	71	5,2	51	3,7	1,5 (1,0-2,2)	22	3,8	17	2,8	1,5 (0,8-2,8)

A nátha-influenza számottevően (31,4% vs. 18,4%) (OR: 2,1, 95% CI: 1,7-2,5), a húgyúti fertőzések némileg (8,2% vs. 5,6%) (OR 1,5, 95% CI: 1,1-2,0) gyakoribbak voltak a CL±CP-s esetek édesanyjában. A PCP-s esetek édesanyjában csak a nátha-influenza fordult elő gyakrabban (25,5% vs. 17,6%) (OR: 1,6, 95% CI: 1,2-2,1) a vizsgált terhesség alatt. Így ezeket, mint zavaró tényezőket figyelembe kellett venni a születési súly és gesztációs idő értékelésekor.

Az idült betegségek között csak az epilepszia mutatott némi különbséget az esetek és a kontrollok között. A kontrollok édesanyjában ez 0,2%-os érték volt, míg CL±CP csoportban 0,6%, a PCP csoportban 0,8% volt az előfordulásuk. Ez utóbbi értékek azonban 8, illetve 5 esetben fordultak elő, a kis esetszám miatt további elemzésre alkalmatlannak bizonyultak.

A vizsgált, terhesség alatt szedett gyógyszerek nem gyakoroltak számottevő hatást e kutatás végpontjaira: a születési súlyra és gesztációs időre.

Mindezek után megvizsgáltam a születési súly és a gesztációs idő alakulását a CL±CP-s (VIII. táblázat) és PCP-s (IX. táblázat) eset-kontroll anyagban.

VIII. táblázat. A születési súly és terhességi idő csoportok eloszlása, illetve ezek átlaga és szórása (S.D.) a CL $\pm$ CP-s esetekben és illesztett kontrolljukban (MC)

Terhességi idő (hét)									CL±CP				
	- 32		33 - 36		37 - 42		43 -						
Születési súly (gr)	CL±CP	MC	CL±CP	MC	CL±CP	MC	CL±CP	MC	No	%	Átlag	S.D.	Át
- 999	3	0	1	0	1	0	0	0	5	0,4	910	22	32
1.000-1.499	8	1	4	1	1	0	0	0	13	0,9	1.237	144	31
1.500-1.999	16	7	17	7	10	4	1	0	44	3,2	1.767	159	34
2.000-2.499	4	3	40	25	79	25	1	0	124	9,0	2.258	148	37
2.500-2.999	0	0	53	74	282	181	5	1	340	24,7	2.734	143	38
3.000-3.499	0	0	11	3	476	557	13	4	500	36,4	3.223	143	39
3.500-3.999	0	0	4	1	258	365	11	9	273	19,9	3.678	146	40
4.000-4.999	0	0	0	0	59	89	6	5	65	4,7	4.130	125	40
Együtt No %	31 2,3	11 0,8	130 9,5	111 8,1	1.175 85,5	1.232 89,7	38 2,8	20 1,5	1.374	100,0	3.084	602	39
Ter- Átlag	30,4	31,5	35,0	35,2	39,6	39,8	43,6	43,4	-	-	-	-	39
hességi S.D.	1,5	0,7	1,1	1,0	1,3	1,3	0,7	0,6	-	-	-	-	2
Szüle- Átlag	1.579	1.762	2.445	2.565	3.184	3.360	3.415	3.678	-	-	3.084	-	-
tési S.D.	368	246	501	347	513	441	600	438	-	-	602	-	-

A CL+CP-s esetek és kontrollok összehasonlítása szerint az eseteknek számottevően kisebb volt az átlagos születési súlya ( $t=3,81$ ;  $p<<0,001$ ). Ez a 203 gramm különbség klinikailag nem tűnik fontosnak, de e kutatás szerint erősen szignifikáns eltérést jelentett. Az átlagos születési súly az értékelhető hét terhességi idő-csoport közül hatban magasabb volt a kontrolloknál. Az átlagos gesztációs idő is rövidebb volt az esetek édesanyjában ( $t=2,5$ ,  $p<0,0001$ ), de ennek mértéke elmaradt a születési súly értékelésekor talált különbségtől.



IX táblázat. A születési súly és gesztációs idő csoportok eloszlása, illetve ezek átlaga és szórása (S.D.) a PCP-es esetekben és illesztett kontrolljukban (MC)

Terhességi idő (hét)									PCP				
	- 32		33 - 36		37 - 42		43 -		No	%	Átlag	S.D.	Át
Születési súly (gr)	PCP	MC	PCP	MC	PCP	MC	PCP	MC					
- 999	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0,3	845	63	29
1.000-1.499	3	1	0	3	0	0	0	0	3	0,5	1.366	144	30
1.500-1.999	4	0	9	2	5	1	0	0	18	3,1	1.812	147	35
2.000-2.499	1	2	16	15	35	11	0	0	52	9,0	2.260	123	37
2.500-2.999	0	0	16	45	126	73	4	0	146	25,0	2.740	152	39
3.000-3.499	0	0	11	1	202	240	9	6	222	38,2	3.213	142	39
3.500-3.999	0	0	2	1	108	146	1	2	111	19,1	3.671	134	40
4.000-4.999	0	0	0	0	27	31	0	1	27	4,6	4.195	131	40
Együtt No	10	3	54	67	503	502	14	9	582	100,0	3.084	571	39
%	1,7	0,5	9,3	11,5	86,6	86,4	2,4	1,5					
Ter- Átlag	30,5	31,3	35,2	35,1	39,7	39,7	43,4	43,2	-	-	-	-	39
hességi													
idő S.D.	1,3	1,2	0,8	1,1	1,4	1,4	0,6	0,4	-	-	-	-	2
Szüle- Átlag	1.517	1.930	2.540	2.563	3.174	3.336	3.078	3.361	-	-	3.084	-	
tési													
súly S.D.	442	461	499	402	506	409	297	390	-	-	571	-	

A kissúlyú újszülöttek (13,5% vs. 5,3%) és a koraszülöttek (11,8% vs. 8,9%) gyakorisága összhangban van az említett két kvantitatív mutatóval. Az ilyen összehasonlításakor a zavaró tényezők (szülési sorrend, szociális helyzet, anyai betegségek) figyelembevételével történő standardizált értékek számítanak. A születési súly értékelésekor a terhességi időt is figyelembe vettem. Az átlagos születési súly csökkenés így is szignifikánsnak bizonyult (OR: 1,6, 95% CI: 1,3-2,0), és ez így volt a kis súlyú újszülöttek esetében is (OR: 2,8, 95% CI: 2,0-4,0). Az átlagos gesztációs időben nem találtam szignifikáns eltérést, míg a koraszületés a szignifikancia határán volt (OR: 1,4, 95% CI: 1,0-1,7).

A PCP-s eset-kontroll értékelésekor csak az átlagos születési súlyban található eltérés, ez 156 grammal alacsonyabb az esetekben ( $t=3,01$ ;  $p=0,03$ ). Nincs eltérés viszont az átlagos terhességi időben. Mindezek jól tükröződnek a kis súlyú újszülöttek (12,9% vs. 6,0%) és a koraszülöttek (11,0% vs. 12,0%) arányában. A standardizált születési súly is szignifikánsan alacsonyabb az esetekben (OR: 1,6, 95% CI: 1,1-2,1), és ez igaz a kis súlyú újszülöttek fokozott arányára is (OR: 2,5; 95% CI: 1,6-4,0).

Megvizsgáltam a nemek hatását is ezekre a mutatókra az archasadékok e két csoportjában, illetve illesztett kontrolljaikban, a terhességi időt is figyelembe véve, az említett zavaró tényezők (anya foglalkozása, szülési sorrend és anyai betegségek) figyelembevételével (X. táblázat).

X. táblázat. A kis súlyú újszülöttek és koraszületek arányára vonatkozó standardizált OR és 95% CI értékei a CL $\pm$ CP és PCP csoportokban.

Típus	Változó	Nem	OR (95% CI)
CL $\pm$ CP	Kis súlyú újszülött	Fiú	<b>2,79 (1,72-4,55)</b>
		Leány	<b>2,69 (1,48-4,87)</b>
		Együtt	<b>2,78 (1,95-3,97)</b>
	Koraszületés	Fiú	<b>1,42 (1,01-1,99)</b>
		Leány	1,08 (0,69-1,67)
		Együtt	1,27 (0,98-1,65)
PCP	Kis súlyú újszülött*	Fiú	<b>2,65 (1,13-6,25)</b>
		Leány	<b>2,55 (1,38-4,73)</b>
		Együtt	<b>2,49 (1,55-3,99)</b>
	Koraszületés	Fiú	0,60 (0,31-1,15)
		Leány	1,02 (0,63-1,68)
		Együtt	0,87 (0,60-1,26)

Érdekes módon a CL $\pm$ CP-s csoportban a magzatok neme nem befolyásolta a kis súlyú újszülöttek gyakoriságát, ezzel szemben a koraszületek előfordulása a fiúkban szignifikánsan magasabb volt (OR: 1,42, 95% CI: 1,01-1,99). A PCP-s csoportban csak a kis súlyú újszülöttek gyakorisága volt magasabb az esetekben, nemtől függetlenül (OR: 2,49, 95% CI: 1,55-3,99). Ezzel szemben a koraszületek gyakorisága nem mutatott eltérést sem fiúkban, sem leányokban.

### *Értékelés*

A magyar FREKF adatbázisában található 1.374 CL $\pm$ CP-s eset-kontroll és 582 PCP-s eset-kontroll pár értékelése szerint a PCP-s magzatok méhen belüli fejlődése jelentősen visszamarad, amely születéskor a szignifikánsan alacsonyabb gesztációs idő - specifikus átlagos születési súlyban nyilvánul meg. Hasonló jelenség a CL $\pm$ CP-s esetekben is megnyilvánul, náluk ezen kívül valamivel rövidebb terhességi idő is megfigyelhető.

Korábban már észlelték az archasadékos újszülöttek kisebb születési súlyát (Rudman et al., 1978; Duncan et al., 1983), de nem vették figyelembe a gesztációs időt.

Vizsgálatunk az első, amely a gesztációs idő - specifikus születés súly csökkenést, és ezáltal e jelenség hátterében a méhen belüli magzati fejlődés-növekedés visszamaradását igazolja.

Vizsgálatunk gyakorlati-klinikai és elméleti-tudományos szempontból fontos következtetések levonására alkalmas. Klinikai-gyakorlati szempontból fontos tudatosítani az izolált archasadékos gyermekek esetében a kis súlyú újszülöttek gyakoribb előfordulását. Tudományos-teoretikus szempontból pedig feltételezhető, hogy a növekedési faktorok ( $TGF\alpha$  és  $TGF\beta$ ) működési zavara nemcsak az arcnyúlványok növekedési zavarát és ezáltal egyesülésük elmaradását okozhatja, hanem a magzati fejlődés egészében is éreztetheti hatását. Így e növekedési faktoroknak lehet egy specifikus: az arcnyúlványokra és egy általános: az egész test növekedésére gyakorolt hatása. Mindezek felismerése közelebb visz a hibás gének – környezeti ártalmak interakciójaként kialakuló izolált archasadékok kórereditének jobb megértéséhez, amely egyben majdani elsődleges megelőzésük lehetőségét is magában hordozza.

## VI. A TERHESSÉG ALATTI SZÖVŐDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE

**Az émelygés, hányinger és hányás ritkább előfordulása az izolált archasadékos gyermeket világra hozó anyák terhességében**

### *Indoklás*

Az archasadékos gyermekek születésével végződő terhességekben a terhesség alatti komplikációk szisztematikus és ellenőrzött epidemiológiai (eset-kontroll) vizsgálatára korábban még nem került sor.

A terhességi szövődmények között leggyakoribb a fenyegető vetélés és a koraszülés, a toxémia (más néven preeklampszia), a vérszegénység és a terhesség korai időszakában az émelygés, hányinger és hányás (a szakirodalomban "nausea and vomiting in pregnancy" - NVP, a továbbiakban ezt a rövidítést használom) előfordulása. Ezen túl számolni kell a különböző lepény-rendellenességekkel (előlfekvő lepény, korai leválás), az oligo- és polyhydramnióval, a gesztációs diabétesszel és más terhességi szövődményekkel. Ez utóbbiak azonban CL $\pm$ CP-s és PCP-s anyagunkban olyan ritkán fordultak elő, hogy nem nyílt módom értékelésükre.

A vizsgálati anyag és módszer kapcsán utalok a III. fejezetben leírtakra, itt csak az ettől eltérő, illetve kiegészítésre szoruló információkra térek ki.

Az esetek 88%-ában, míg a kontrollok 75%-ában álltak rendelkezésre a szükséges adatok.

### *Eredmények*

A CL $\pm$ CP-s adatbázis megint 1.374 eset-kontroll párt, míg a PCP-s adatbázis 582 eset-kontroll párt tartalmazott. A XI. táblázatban a gyakoribb terhességi szövődményeket mutatom be.

XI. táblázat. A terhesség alatti szövődmények előfordulása

Terhességi komplikációk	Esetek						Kontrollok					
	Teljes anyag		CL $\pm$ CP		PCP		Teljes anyag		CL $\pm$ CP		PCP	
	(N=22.834)		(N=1.374)		(N=582)		(N=38.151)		(N=1.374)		(N=582)	
	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.

Terhességi émelygés, hányinger, hányás (kifejezett)	1.355	5,8	89	6,5	42	7,2	3,042	8,0	128	9,3	66	11,3
Fenyegető vetélés	3.430	15,0	204	14,8	91	15,6	6,450	16,9	245	17,8	105	18,0
Preeklampszia	656	5,8	68	4,9	34	5,8	1,135	3,0	42	3,1	12	2,1
Fenyegető koraszülés	2.454	10,7	146	10,6	61	10,5	5,205	13,6	187	13,6	71	12,2
Vérszegénység	3.240	14,2	191	13,9	86	14,8	6,365	16,7	239	17,4	112	19,2

Az adatok értékeléséből kitűnik, hogy csak a terhességi émelygés, hányinger, hányás (NVP) tért el az esetek és kontrollok édesanyjában, mégpedig – meglepő módon – szignifikánsan ritkább volt az esetek édesanyjának terhessége alatt. Az 1.374 CL $\pm$ CP-s eset és kontroll édesanyja közül 89-nek (6,5%) és 128-nak (9,3%) volt súlyos NVP-je, így a nem standardizált OR (95% CI) = 0,68 (0,51-0,90). Az 582 PCP-s eset és kontroll csoportban 42 (7,2%) és 66 (11,4%) édesanyjának volt súlyos NVP-je (OR, 95% CI = 0,61, 0,41-0,91). Éppen ezért az NVP külön értékelést igényelt.

Az NVP három csoportját különítettem el:

a) Enyhe NVP, amely a terhesek több mint felében előfordult, gyógyszeres kezelésre nem szorult, ezért nem szerepelt a terhesgondozó-könyvben és a kórházi zárójelentésben. Tudomásra csak az édesanyáknak a kérdőíven történő jelzése, vagyis retrospektív információ alapján jutott, ami nagyon szubjektívnek tekinthető.

b) Súlyos NVP, amely miatt a terhesek felkeresték orvosukat, aki gyógyszert rendelt számukra. A kezelésükre használt gyógyszerek között B6 vitamin, magnéziumot tartalmazó tabletta, Daedalon vagy Torecan volt található, egyedül vagy valamilyen kombinációban. Általában ez volt az ajánlási sorrend is. Torecanra akkor került sor, ha az előzőekben említett gyógyszerek nem segítettek. Ezeknél a terheseknél az NVP tehát mindig orvosilag dokumentált volt.

c) Hyperemesis gravidarum, vagyis olyan súlyos fokú NVP, főleg hányás, amely már kórházi felvételt, ezen belül infúziós kezelést tett szükségessé.

Az értékeléskor csak a b) csoportba tartozó NVP-ket vettem figyelembe. Az a) csoportba tartozó enyhe esetek magas gyakoriságuk és bejelentésük szubjektivitása, míg a c) csoportba tartozó súlyos esetek ritkaságuk és intenzív (általában infúziós) kezelésük miatt maradtak ki az értékelésből. Az utóbbi csoportba soroltak közül több esetben terhességmegszakításra is sor került.

Az NVP előfordulását azonban csak a szokásos standardizálás után, vagyis a zavaró tényezők figyelembevétele után értékelhettük tudományos igénnyel.

Az esetek és kontrollok fontosabb születési adatait illetően utalok a IV. táblázatra, illetve születési súlyukat és gesztációs idejüket, valamint kis súlyú újszülött és koraszületési gyakoriságukat tekintve a VIII-X. táblázatokra.

A szülők átlagos életkorában (IV. táblázat) és az anyák szociális helyzetét jellemző foglalkozási kategóriákban (V. táblázat) talált különbségek miatt az anyai életkort és foglalkozást a statisztikai elemzéskor mint zavaró tényezőt figyelembe vettem.

A súlyos NVP előfordulását, illetve kezdetét a terhességi hónapok függvényében mutatom be a XII. táblázatban.

XII. táblázat. A súlyos NVP előfordulása, illetve kezdete a terhességi hónapok függvényében.

Terhességi hónap	CL $\pm$ CP		PCP	
	Esetek	Kontrollok	Esetek	Kontrollok
	(N=1.374)	(N=1.374)	(N=582)	(N=582)
	szám (%)	szám (%)	szám (%)	szám (%)
I.	12 (13,5)	40 (31,3)	13 (31,0)	20 (30,3)
II.	25 (33,3)	39 (30,5)	16 (38,0)	18 (27,3)
III.	22 (24,7)	26 (20,3)	5 (11,9)	14 (21,3)
IV.	16 (17,9)	7 (5,5)	4 (9,5)	5 (7,5)
V.	6 (6,7)	7 (5,5)	0 (0)	2 (3,0)
VI.	5 (5,6)	3 (2,3)	1 (2,4)	1 (1,5)
VII.	2 (2,3)	3 (2,3)	2 (4,8)	3 (4,6)
VIII.	1 (1,1)	2 (1,6)	0 (0)	2 (3,0)
IX.	0 (0)	1 (0,8)	1 (2,4)	1 (1,5)
Együtt	89 (100,0)	128 (100,0)	42 (100,0)	66 (100,0)
Tartam	Átlag	1,4	1,1	1,8
	S.D.	0,8	1,1	2,2

A CL $\pm$ CP-s esetek édesanyjának közel 70%-ában, míg a kontrollok 82%-ában az NVP a terhesség első harmadában jelentkezett. A 16. terhességi (vagyis a 14. posztkoncepcionális) hét után az NVP már csak kivételesen fordult elő. Átlagos időtartamuk nem mutatott számottevő különbséget az eset és a kontroll csoportban.

A PCP-s esetek édesanyjának 81%-ában, a kontrollok 79%-ában az NVP a terhesség első harmadában jelentkezett. Náluk is ritkán kezdődött az NVP a 16. terhességi hét után. Az NVP tartama a kontrollokban valamivel hosszabb volt.

Az NVP tehát a terhesség 20. hete előtt fordult elő és más okkal (pl. vakbélgyulladás) nem volt magyarázható.

Bemutatom a CL $\pm$ CP-s és PCP-s esetek, illetve kontrolljaik édesanyjában az NVP miatt adott antiemetikus gyógyszerek gyakoriságát és az ún. terhességi medicinák alkalmazásait (XIII. táblázat).



XIII. táblázat. A terhesség alatt adott antiemetikumok

Antiemetikumok	CL $\pm$ CP								PCP							
	Esetek				Kontrollok				Esetek				Kontrollok			
	NVP				NVP				NVP				NVP			
	VAN (N=89)		NINCS (N=1.278)		VAN (N=128)		NINCS (N=1.242)		VAN (N=42)		NINCS (N=540)		VAN (N=66)		NINCS (N=515)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
B6 vitamin	61	68,5	75	5,9	80	62,5	68	5,5	25	59,5	19	3,5	42	63,6	21	4,1
Daedalon	27	30,3	29	2,3	34	26,6	23	1,9	21	50,0	7	1,3	19	28,7	7	1,4
Torecan	12	13,5	20	1,6	11	8,6	11	0,9	6	14,3	4	0,7	9	13,6	2	0,4
Magnézium	20	22,5	114	8,9	19	14,8	133	10,7	10	23,8	43	8,0	10	15,2	45	8,7

Az antiemetikumok gyakorisága az NVP-s csoportokban mintegy 10-szerese volt a nem NVP-sekhez képest. Egy gyógyszer kivételével nem volt értékelhető különbség szedésükben az NVP-s esetek és kontrollok között. A kivétel a Daedalon (dimenhydrinat) volt, ezt a PCP-s gyermekek anyja gyakrabban szedte (OR: 2,47, 95% CI: 1,11-5,49). Ezt a tényt először észleltük, és elsőként került közlésre (Czeizel et al., 2003). Bár az elemzés igen nagy adatbázis segítségével történt, szükség lenne a hipotézis megerősítésére vagy elvetésére más vizsgálatok segítségével.

A súlyos NVP és ez emiatt szedett gyógyszerek a születési súlyt és a gesztációs időt nem befolyásolták.

Az NVP "protektív hatása" a zavaró tényezők figyelembevételével kiszámított standardizált OR (95% CI)-ban is megmutatkozott. A súlyos NVP előfordulása a CL $\pm$ CP-s esetek édesanyjának terhességében mintegy 33 %-kal (OR: 0,67, 95% CI: 0,50-0,89), míg a PCP-s esetek anyjának terhessége alatt 37%-kal (OR: 0,63, 95% CI: 0,42-0,94) ritkább volt, mint illesztett kontrolljaik édesanyjának vizsgált terhességében.

### *Értékelés*

A CL $\pm$ CP-s és PCP-s gyermeket világra hozó édesanyák terhességében a súlyos NVP számottevően ritkább volt, mint illesztett kontrolljukban, és ez a szervezet jelzése, hogy a magzat valószínűen nem szenved az archasadék e két gyakori, izolált megnyilvánulásában.

Korábban csak Yerushalm (1965) számolt be arról, hogy a CA-s újszülötteket világra hozó terheseknél ritkább az NVP a szokásosnál. Mások (Milkovich et al., 1986, Weigel és Weigel, 1989) azonban ezt nem erősítették meg. Saxen (1975) és Golding et al. (1983) hasonló negatív eredményről számolt be CL $\pm$ CP-s gyermekek anyjában. Ferencz et al. (1983) és Boneva et al. (1999) a szív CA-k vizsgálatok ritkábbnak találták az édesanyáknál az NVP-t, mint a nem CA-sok terhességeiben. Ugyanakkor Kullander és Källen (1976) általában a CA-s gyermeket világra hozó édesanyákban találta gyakoribbnak az NVP-t.

A korábbi vizsgálatok eltérő eredményeit elsősorban a vizsgálati módszerek hiányosságai magyarázhatják, így pl. nem orvosilag dokumentált NVP-ket értékelték, és sohasem illesztett kontrollokban hasonlították az esetek NVP gyakoriságát.

Az NVP előfordulása esetén ritkább a magzati halálozás (Weigel és Weigel, 1989), ezt számos vizsgálat megerősítette.

Elsőként igazoltuk azonban, hogy a CL $\pm$ CP-s és PCP-s eseteket világra hozó asszonyok terhességében ritkább a súlyos NVP. Ennek oka jelenleg még nem ismert, de az NVP „védő hatását”, mint már utaltam rá, korábban igazolták a magzati halálózásokkal szemben. Ezt a szerzők két hipotézissel próbálták megmagyarázni.

Az egyik elmélet azon a tényen alapul, hogy az NVP jelentkezésekor magasabb a vér human choriogonin (hCG) szintje (Masson et al., 1985, Kauppala et al., 1996). A hCG csúcshintje éppen a 4-5. posztkoncepcionális (vagyis 6-7. gesztációs) héten figyelhető meg, és a 14. gesztációs hét után csökken. A hCG termelés mértéke a lepény erősségének, egészségességének jelzője lehet. Minél jobb a lepény működése, annál inkább védett lehet a magzat a halálózással és esetleg az archasadékokkal szemben. Ezzel összhangban van, hogy korábban az archasadékok eltérő rasszikus gyakoriságát (James, 2000) a hCG és az ösztrogén szint különbözőségével indokolta, ugyanis e hormonok magasabb szintjét észlelték az afrikai eredetű fekete terhesekben, és náluk ritkább a CL $\pm$ CP és PCP előfordulása (Kulch et al., 1993, Woods et al., 1996), míg az orientális eredetű ázsiai terhesekben e hormonok szintje alacsonyabb, és az ő gyermekeikben jelentkezik leggyakrabban az archasadékoknak ez a két izolált megnyilvánulása (Soma et al., 1975, Key et al., 1990).

A másik lehetséges magyarázat szerint az NVP védelmet jelenthet a táplálékban lévő potenciális teratogén hatásokkal szemben (Tiersen et al., 1985, Weigel és Weigel 1989, Flaxman és Sherman, 2000, Furneaux et al., 2001).

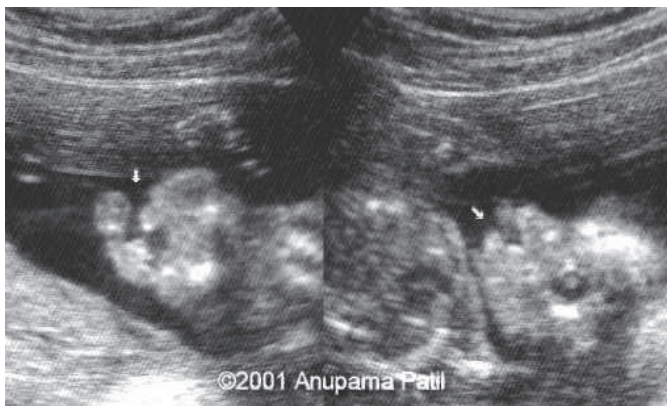
A vizsgálati anyagot képező FREKF ezen elméletek ellenőrzésére nem alkalmas. Jól ismert ugyanakkor, hogy a spontán elvetélt magzatokban az archasadékok gyakoribbak (Arteaga et al., 2001), valamint az, hogy NVP esetén kevesebb a magzati halálozás. Így NVP hiányában több spontán vetéléssel, emiatt kisebb CL $\pm$ CP és PCP gyakorisággal kellene számolnunk. A tények azonban ennek ellentmondanak. Ugyanakkor a súlyos NVP ritkább előfordulása kapcsolatban állhat az izolált CL $\pm$ CP és PCP kialakulásával, és e kapcsolat feltárása segíthet megérteni e gyakori CA-k létrejöttét.

## VII. AZ ARCHASADÉKOK ELSŐDLEGES MEGELŐZÉSE

### A folsav dózis-függő védőhatása az izolált archasadékok prevenciójában

#### *Indoklás*

Az archasadékok sebészi kezelésében és az azt követő komplex ellátásban az elmúlt évtizedekben jelentős fejlődés tapasztalható. Mégis, az archasadékok - mint a CA-k általában - olyan defekt-állapotot jelentenek, ahol teljes gyógyulást igen ritkán lehet elérni. Az egyre nagyobb felbontóképességű ultrahangvizsgáló készülékeknek köszönhetően az ajak- és a szájpadasadék egyre nagyobb biztonsággal ismerhető fel a magzatban (11. ábra). Ez nem tenné indokolttá a terhesség megszakítását, sok terhes mégis ehhez folyamodik. Így az archasadékok esetében az egyetlen optimális megoldás kialakulásuk megakadályozása, vagyis elsődleges megelőzésük lenne.



11. ábra. Magzati korban észlelt ajak és szájpadasadék ultrahangos képe

A cseh Tolarova 1982-ben számolt be arról, hogy olyan asszonyoknak, akik korábban CL+CP-s gyermeket hoztak a világra, a fogamzást megelőző 3 hónapban Sporavit nevű multivitamin (XIV. táblázat) és 10 mg folsavat adott naponta. Ezt a kezelést a bekövetkező terhesség első trimeszterének a végéig folytatta. 80 ilyen terhes

84 terhességében csak egy (1,2%) esetben ismétlődött meg a CL $\pm$ CP, míg az ilyen kezelésben nem részesült 202 asszony 206 terhességéből 15 (7,4%) alkalommal született ismét CL $\pm$ CP-s gyermek. A különbség szignifikáns ( $p=0,023$ ) volt, bár a kezeletlen csoportban a CL $\pm$ CP ismétlődése meghaladta a várt 4-5%-os ismétlődési kockázatot.

XIV. táblázat. A cseh vizsgálatban Tolarova (1982) által alkalmazott multivitamin (Spofavit®) és a magyar vizsgálatban Czeizel és mtsai (1992) által használt multivitamin (Elevit Pronatal®) komponensei és dózisa.

Komponensek	Multivitamin (Spofavit®)	Multivitamin (Elevit Pronatal®)
Vitaminok		
A	2000 IU	4000 IU
B1	1,0 mg	1,6 mg
B2	1,0 mg	1,8 mg
Nikotinamid	10,0 mg	19,0 mg
B6	1,0 mg	2,6 mg
B12	-	4,0 mcg
C	50,0 mg	100,0 mg
D3	100 IU	500 IU
E	2,0 mg	15,0 mg
Kalcium pantothenat	1,0 mg	10,0 mg
Biotin	-	0,2 mg
Folsav	-	0,8 mg
Ásványi anyagok		
Kalcium	-	125,0 mg
Foszfát	-	125,0 mg
Magnézium	-	100,0 mg
Vas	-	60,0 mg
Nyomelemek		
Réz	-	1,0 mg
Mangán	-	1,0 mg

Zink	-	7,5 mg
------	---	--------

Czeizel és mtsai (Czeizel és Dudás, 1992, Czeizel, 1993, 1996) végezték az első kettős-vak randomizált kontrollált vizsgálatot egy életteni adagú (0,8 mg) folsavat tartalmazó multivitaminnal (XVI. táblázat) az idegcsőzáródási rendellenességek (NTD) és az archasadékok *első* előfordulása kivédhetőségének ellenőrzésére. E vizsgálatuk egyértelműen igazolta az NTD-k kivédhetőségét, de nem találtak védőhatást az archasadékok esetén. Ezt az eredményüket az újabb prospektív kettős kohort vizsgálatuk is megerősítette (Czeizel et al., 2004). Így a folsav-tartalmú multivitamin (Elevit Pronatal®) fogamzás körüli időszakban (minimum egy hónappal a fogamzást megelőzően elkezdve, legalább két hónappal a fogamzást követően) történő alkalmazása után 5.527 terhes újszülöttje és magzata között 8 archasadékos (7 CL±CP és 1 PCP) fordult elő. Ugyancsak 8 archasadékos (5 CL±CP, 2 PCP-s és 1 Robin-szekvens) fordult elő az ilyen kezelésben nem részesült 5.447 kontroll terhes gyermekeiben (Czeizel, 2005).

A FREKF adatbázisa alkalmasnak tűnt a folsav ilyen jellegű hatásának ellenőrzésére, mivel a magyar szülészeti, pontosabban terhesgondozói gyakorlatban általában napi 1-3 tabletta folsavat írnak fel a várandósoknak a szülésorvosok, a forgalomban lévő folsav tabletta pedig 3 mg folsavat tartalmaz.

*A vizsgálati anyag és módszer* általános részleteit illetően utalok a III. fejezetben leírtakra.

A folsav kezelést hat szempontból értékeltük:

- 1) Az információ eredete (csak kérdőív, csak orvosi dokumentáció, mindkettő).
- 2) A kezelés jellege: csak folsav, vagy folsav és más gyógyszerek. Az elemzés egyértelműsége miatt a 0,1 - 1,0 mg-ot tartalmazó multivitaminokat nem értékeltük.
- 3) A folsav dózisa. Az esetek csaknem kétharmadában napi 2 tabletta folsavat, tehát 6 mg-ot vettek be a várandósok.
- 4) A kezelés időtartama. A folsav kezelésre általában a fogamzás után, döntően a terhesgondozóban történt első jelentkezés után került sor. A többség ezt a terheesség végéig folytatta.
- 5) A kezelés ideje a terheességi idő függvényében, amit az utolsó menstruáció első napjától számítottunk.

6) A potenciális zavaró tényezők közül az anyai életkort, szülési sorrendet, heveny és idült anyai betegségeket, valamint az egyéb gyógyszerszedéseket értékeltük.

### *Eredmények*

Magyarországon a vizsgált időszakban 2.146.574 születést regisztráltak, így a 38.151 illesztett kontroll az összes születés 1,8%-át jelentette. Közülük került ki az 1.377 izolált CL $\pm$ CP-s és 600 izolált PCP-s eset kontrollja (az utóbbi csoport a Robin-szekvenseket is magába foglalja).

Korábban bemutattam az esetek és kontrollok születés kori jellemzőit, az anyák demográfiai adatait, a terhesség alatti komplikációk közül az egyedül szignifikáns eltérést mutató NVP-t, valamint a terhesek heveny és idült betegségeit. Ezek közül az anyai életkort és szülési sorrendet, foglalkozási kategóriákat, az NVP-t, valamint a heveny betegségek közül a nátha-influenza és a húgyúti gyulladásos betegségeket vettük figyelembe, mint zavaró tényezőket.

Az alábbiakban a terhesség alatt gyakran szedett gyógyszereket mutatom be (XV. táblázat).

## XV. A terhesség alatt gyakrabban szedett gyógyszerek

Gyakran szedett gyógyszerek	Esetek						Kontrollok					
	Teljes anyag (N=22.834)		CL $\pm$ CP (N=1.374)		PCP (N=600)		Teljes anyag (N=38.151)		CL $\pm$ CP (N=1.374)		PCP (N=600)	
	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.

Acetylsalicylsav	1.001	4,4	72	5,2	30	5,0	1,397	3,7	56	4,1	21	3,5
Allylestrenol	3.477	15,2	178	12,9	91	15,2	5,364	14,1	197	14,3	87	14,5
Aminophenazon	492	2,2	43	3,1	19	3,2	730	1,9	16	1,2	9	1,5
Aminophyllin	1.369	6,0	91	6,6	46	7,7	2,281	6,0	77	5,6	39	6,5
Ampicillin	1.616	7,1	121	8,8	47	7,8	2,584	6,8	104	7,6	42	7,0
Bromhexin	473	2,1	29	2,1	14	2,3	794	2,1	28	2,0	15	2,5
Cefalexin	261	1,1	18	1,3	10	1,7	368	1,0	16	1,2	10	1,7
Clotrimazol	1.636	7,2	117	8,5	34	5,7	3,068	8,0	129	9,4	52	8,7
Diazepam	2.745	12,0	159	11,5	63	10,5	4,125	10,8	155	11,3	47	7,8
Drotaverin	2.049	9,0	139	10,1	54	9,0	3,482	9,1	132	9,6	54	9,0
Metronidazol	961	4,2	75	5,4	17	2,8	1,408	3,7	45	3,3	21	3,5
Nalidixic-sav	242	1,1	13	0,9	4	0,7	377	1,0	17	1,2	7	1,2
Penamecillin	1.591	7,0	106	7,7	50	8,3	2,239	5,9	68	4,9	39	6,5
Promethazin	3.640	15,9	236	17,1	100	16,7	6,020	15,8	205	14,9	106	17,7
Terbutalin	2.342	10,3	141	10,2	54	9,0	3,996	10,5	145	10,5	63	10,5
Verapamil	341	1,5	12	0,9	7	1,2	501	1,3	17	1,2	8	1,3

Az antimikrobiális, gyulladás és láz elleni gyógyszereket gyakrabban szedték az esetek édesanyjai, mivel náluk a heveny gyulladásos betegségek inkább előfordultak, mint a kontroll édesanyákban. Ez az észrevétel vezetett a magas (38,5 Celsius fok) feletti láz archasadékok kialakuláshoz vezető teratogenitásának felfedezéséhez, melyet a világon először magyar munkacsoport írt le (Ács et al., 2006).

A folsavat önmagában ritkán szedték a terhesek, ennek aránya 13,9% volt az eseteket és 14,8% a kontrollokat magába foglaló csoportban. Így a csak folsav és folsav + egyéb gyógyszer szedéseket összevontan értékeltük, már csak azért is, mivel előfordulásuk a CL $\pm$ CP-s és PCP-s, valamint illesztett kontroll csoportjukban nem mutatott értékelhető eltérést.

A CL $\pm$ CP-s (49,4%) és a PCP-s (47,7%) esetek édesanyja ritkábban szedett folsavat, mint illesztett kontrolljaik (54,7%, illetve 55,2%). E különbség statisztikailag



szignifikáns. Az orvosilag dokumentált folsavszedés nem mutatott értékelhető különbséget az eset (64,2%) és a kontroll (65,6%) csoportok között ( $\chi_1^2 = 5,1$ ;  $p=0,25$ ).

A CL $\pm$ CP és PCP folsavval történő megelőzhetősége szempontjából az rendellenességek kialakulásának kritikus időszakában történő bevitel a döntő. Amint azt előbb már említettem, a CL $\pm$ CP kialakulásának kritikus időszaka a terhesség 49. és 64. napja között van, miután a keményszájpad kialakulása a II. terhességi hónap második felére és a III. terhességi hónap első hetére esik. Ezzel szemben a PCP kialakulásának kritikus időszaka a 70. és 98. terhességi napok között van, mivel a lágyszájpad kialakulása a III. terhességi hónap utolsó két hetében és a IV. terhességi hónap első két hetében történik.

A folsavat CL $\pm$ CP-s és PCP-s újszülött születéséhez vezető terhességeknek az első terhességi hónapjában nagyon kevesen (2,0% és 4,9%) szedték, ők minden bizonnyal már a fogamzás előtt kezdték el. A második hónapban már többen (4,8% és 8,0%) szedték, aminek az lehet a magyarázata, hogy ők korán jelentkeztek a terhesgondozóban, illetve a menstruáció elmaradását követően maguk kérték a gyógyszer felírását. Legtöbben a terhesség harmadik hónapjában (17,4% és 18,8%) kezdték a folsav szedését, ez egybeesett első jelentkezésükkel a terhesgondozóban. A későbbiekben csökkent a folsav szedést *elkezdők* aránya, mivel egyre ritkább a terhesgondozót először megkésve felkeresők aránya. Akik elkezdték szedni a folsavat, azok folytatták a későbbiekben is, így a CL $\pm$ CP és PCP kritikus időszakában a "kumulatív" szedés arányát érdemes értékelni (XVI. táblázat).

XVI. táblázat. A nagy adag (általában napi 6 mg) folsav alkalmazásának kezdete a terhességi hónapok függvényében az izolált CL $\pm$ CP-s és PCP-s gyermeket világra hozó nőkben, illetve illesztett kontrolljukban és a standardizált OR (95% CI-val)

Terhességi hónap	CL±CP (N=1.377)				OR (95% CI)	PCP (N=600)				OR (95% CI)
	Esetek		Kontrollok			Esetek		Kontrollok		
	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	
I	48	3,5	68	4,9	-	12	2,0	20	3,3	-
II	76	5,5	94	6,8	<b>I-II = 0,73 (0,58 - 0,93)</b>	29	4,8	48	8,0	-
III	239	17,4	246	17,9	II-III = 0,88 (0,74 - 1,03)	113	18,8	109	18,2	I-III = 0,84 (0,64 - 1,13)
IV	107	7,8	124	9,0	-	42	7,0	64	10,7	<b>I-IV = 0,72 (0,57 - 0,90)</b>
V	102	7,4	100	7,3	-	36	6,0	43	7,2	-
VI	41	3,0	59	4,3	-	23	3,8	23	3,8	-
VII	37	2,7	41	3,0	-	24	4,0	14	2,3	-
VIII	25	1,8	16	1,2	-	5	0,8	8	1,3	-
IX	5	0,4	5	0,4	IV-IX = 0,92 (0,81 - 1,12)	2	0,3	1	0,2	V-IX = 0,99 (0,73 - 1,38)
Együtt	680	49,4	753	54,7	<b>I-IX = 0,81 (0,70 - 0,94)</b>	286	47,7	331	55,2	<b>I-IX = 0,73 (0,60 - 0,91)</b>
Folsav egyedül	191	13,9	204	14,8	I-IX = 0,91 (0,72 - 1,12)	78	13,0	83	13,9	I-IX = 0,92 (0,73 - 1,31)

Ha a nagy adag (általában napi 6 mg) folsav bevitel a CL $\pm$ CP kialakulásának kritikus időszakában történt, akkor a kumulatív érték elemzése szerint - a zavaró tényezőket is figyelembe véve - a CL $\pm$ CP előfordulás szignifikáns csökkenést mutatott a terhesség I-II. hónapjában történt folsav szedését követően (OR: 0,73, 95% CI: 0,58 - 0,93). Hasonló hatás nem volt igazolható a III. hónap után elkezdett szedésakor (OR: 0,88, 95% CI: 0,74 - 1,03). A PCP esetében is szignifikáns csökkenés mutatkozott az I – IV. hónapban elkezdett és folytatott folsav szedésekor (OR 0,72, 95% CI: 0,57 - 0,90). Hasonló védőhatás nem mutatkozott a IV. terhességi hónap után elkezdett bevitelkor (OR 0,99, 95% CI: 0,73 - 1,38).

A korábbi magyar intervenciós vizsgálatok eredménye és a FREKF adatbázisa között ellentmondás mutatkozik az izolált CL $\pm$ CP és PCP elsődleges megelőzhetőségét illetően. Míg a kettősvak-randomizált és a prospektív kettős kohort kontrollált intervenciós vizsgálat nem igazolta a folsav tartalmú multivitamin (Elevit Pronatal®) védőhatását CL $\pm$ CP és PCP első előfordulásának kivédésében, addig a FREKF adatbázisa szerint a nagy adag (általában napi 6 mg) folsav képes a CL $\pm$ CP és PCP kritikus időszakában történt alkalmazáskor e CA-k első előfordulásának mintegy 30%-át kivédeni.

Az ellentmondás látszólagos, a magyarázat a dózisban rejlik. Az Elevit Pronatal csupán 0,8 mg folsavat tartalmaz. Tolarova említett vizsgálatában pedig szintén a nagy adag: 10 mg (!) folsav védőhatása igazolódott be. Mindezek alapján állítható, hogy az izolált CL $\pm$ CP és PCP folsavval történő elsődleges megelőzése *dózis-függő*.

Az izolált archasadékok, tehát CL $\pm$ CP és PCP, valamint az NTD kórereditének eltérése magyarázhatja meg a folsav dózis függését. Míg az NTD jelentős hányadában a hyperhomocysteinaemia, illetve ennek kiváltásában a methylentetrahydrofolát-reduktáz gén polimorfizmusának kóroki szerepe igazolt, addig az izolált CL $\pm$ CP és PCP eredetében ez a genetikai komponens kizárható (Shaw et al., 1998, 1999). A folsav azonban kulcsszerepet játszik a DNS szintézisben is, mivel a legfontosabb szénmolekula-donor. A CL $\pm$ CP és PCP létrejöttének kritikus időszakában igen intenzív a sejtosztódás, így a DNS szintézis. Az izolált CL $\pm$ CP és PCP háttérében álló genetikai hajlam minden bizonnyal e mechanizmus károsodásán át érvényesül, ami csak nagy adag kívülről bevitt folsavval közömbösíthető – legalábbis részlegesen. Állatkísérletekben csak drasztikus folát-hiánnyal tudtak archasadékokat kiváltani (Nelson et al., 1955).

A kérdés az, hogy vizsgálatunk eredménye milyen tanulságokkal járhat a klinikai gyakorlatban. Egyfelől állítható, hogy a fogamzás körüli időszakban ajánlott 0,4 - 0,8 mg folsav, illetve folsav tartalmú multivitaminok képesek az NTD-k számottevő részének a kivédésére, de nem alkalmasak az izolált CL $\pm$ CP és PCP elsődleges megelőzésére. Másfelől javasolható, hogy azok az asszonyok, akik korábban izolált CL $\pm$ CP-s vagy PCP-s gyermeket hoztak a világra, részesüljenek nagy adag folsav kezelésben már a fogamzástól kezdve, mivel ezzel e CA-k ismétlődési kockázata jelentősen csökkenthető. Végül, az izolált CL $\pm$ CP és PCP első előfordulásának kivédése

érdekében nem ajánlható minden leendő terhes nagy adag folsavval történő védelme. E két CA születéskori gyakorisága 1,5/1000 körül van, 100.000 születésre számítva 150 esettel kell számolni. Édesanyjuk azonban egészséges, és a hivatalos USA-beli ajánlás szerint egészségeseknek - beleértve az egészséges terheseket is - nem ajánlható napi 1 mg-nál nagyobb adag folsav. 1 mg a folsav tolerálható felső szintje - a farmakológiai, tehát betegek gyógyítására szolgáló 1 mg-os adagot meghaladó folsav ugyanis idegrendszeri szövödményeket okozhat a vészes vérszegénységben szenvedőkben, provokálhatja a meglévő epilepszia hajlamot, illetve súlyosbíthatja e betegség lefolyását (ismert status epilepticus jelentkezése) (Erös et al., 1998).

A genetika napjainkban tetőző forradalmától azt várhatjuk, hogy hamarosan mód lesz azoknak a potenciális terheseknek az azonosítására, akik a szokásosnál nagyobb kockázattal hozhatnak világra izolált archasadékos gyermekeket. Az ő esetükben lesz majd indokolt a nagy adag folsav bevitel és egyéb preventív módszerek alkalmazása az izolált CL<sub>+</sub>CP és PCP első előfordulásának a kivédése érdekében.

## VIII. A MULTIPLEX ARCHASADÉKOK CSOPORTOSÍTÁSA ÉS GYAKORISÁGA

### Kísérlet az ismeretlen eredetű archasadékok kórerediti azonosítására

#### *Indoklás*

A VRONy adatbázisának, illetve Czeizel és mtsai (Czeizel és Tusnády, 1971; Czeizel és Nagy, 1986; Czeizel, 1993; Czeizel és Hirschberg, 1997) által végzett ad hoc epidemiológia vizsgálatoknak köszönhetően Magyarországon jól ismert az izolált archasadékok születés kori gyakorisága. Nem mondható el ez a multiplex archasadékokról. Sőt, még világviszonylatban sem történt kísérlet népességre alapozott teljes vizsgálati anyagban eloszlásuk és gyakoriságuk meghatározására, amely pedig közelebb vihetne kórereditük tisztázásához. Ezért lett ez Ph.D. munkám egyik célkitűzése.

Míg az izolált CA-k felismerése és értékelése viszonylag egyszerű orvosi feladat, addig a multiplex CA-k (MCA-k) azonosítása és értékelése igen bonyolultnak tekinthető. Egyrészt többségük okát még nem azonosították, másrészt egy személyben két vagy több, akár 15 különböző komponens CA is előfordulhat, ezért osztályozásuk igen nehéz.

A MCA esetek a VRONy anyagának mintegy 10%-át teszik ki, így születés kori gyakoriságuk 4,0 per 1.000 volt 1973 és 1982 között. A halvaszületettek és csecsemőhalottak között részesedését köztük 8,7%-nak és 23,8%-nak találták (Czeizel et al., 1986), ami egyértelműen igazolja súlyosságukat.

A VRONy népességre alapozott és közel teljes anyagában az 1973 és 1982 közötti 10 évben egyedülálló erőfeszítés történt minél részletesebb és pontosabb értékelésükre. A bejelentett MCA-s eseteket személyesen ellenőrizték, illetve a meghaltak esetében a részletes boncjegyzőkönyvet értékelték. (Magyarországon kötelező volt a csecsemőhalottak boncolása, és erre a halvaszületettek többségében is sor került.) Ebből a munkából monográfia született (Czeizel et al., 1986), de az archasadékokat külön nem értékelték. Ezért javasolta Dr. Czeizel Endre, hogy éljek ezzel a kivételes lehetőséggel, és tegyek kísérletet a multiplex archasadékos esetek értékelésére Ph.D. munkám keretében.

A VRONy 1973 és 1982 évek közötti 10 éves anyagban 7.049 MCA esetet regisztrált. Értékelésük a „magyar MCA értékelési program” (Czeizel et al., 1984) keretében 7 lépésben történt.

1. A bejelentett MCA-s esetek értékelése.

Három csoportot lehetett elkülöníteni:

a) Az olyan *nem-specifikált* MCA-s esetek, amikor (pl. „torzszülöttként”, vagy multiplex CA-ként, de a komponens CA-k megnevezése nélkül) kerültek bejelentésre.

b) CA-szindrómaként vagy CA-asszociációként *nem azonosított* MCA-esetek, amikor azonban a komponens CA-kat bejelentették.

c) *Azonosított* CA-szindrómák (pl. Down-kór) és CA-asszociációk (pl. VACTERL: vertebral - gerinc, anal - végbél, cardial - szív, tracheal-esoophageal – légcső+nyelőcső, renal - vese, limb - végtag). Ezeket a bejelentéseket elfogadták és értékelték.

2. A *nem-specifikált* MCA-esetek értékelhetősége érdekében új vagy kiegészítő bejelentést kértek a bejelentő orvostól. Így a 320 nem-specifikált MCA-esetek száma 131-re csökkent.

3. A CA-szindrómaként vagy CA-asszociációként *nem azonosított* MCA-esetekben három körülmény módosította az értékelést:

a) A 2.141 letális (halvaszülött és csecsemőhalott) MCA-s esetben bekérték a részletes boncjegyzőkönyvet, amit 88%-ban kaptak meg. Így a komponens CA-k, beleértve a csak boncoláskor felismerhetőket is, értékelhetők voltak.

b) Azt az 1.356 MCA-s esetet, amelyben az ún. deformitások - tehát csípőízületi dysplasia, dongaláb és más enyhe deformitások, valamint vesezületett lágyéksér - kombinálódtak, figyelmen kívül hagyták. Egy korábbi kutatásban ezek ugyanis - ún. posturalis CA-asszociációként - már értékelésre és leírásra kerültek (Pazonyi et al., 1983).

c) A többi, nem azonosított 864 MCA-s esetet a program keretében kialakított MCA Vizsgáló Központokba utalták részletes laboratóriumi- és klinikai vizsgálatra, beleértve a kromoszóma-analízist. A kivizsgálásra 352 (40,7%) gyermek jutott el, mivel sok esetben elérhetőségük pontatlan volt (111 eset), vagy a gyermek meghalt, de nem tudtak róla (159 eset), illetve a szülők nem kívánták igénybe venni a felajánlott vizsgálatot (242 eset).

4. A komponens CA-k alapján kísérletet tettek az ún. "távdiagnózisra", 17 pontosan definiált MCA-egység esetében.

5. *Minden vizsgált MCA-s esetben* részletes epidemiológiai adatfelvétel történt strukturált kérdőív segítségével, ezen felül újabb orvosi leleteket gyűjtöttek be.

Az utóbbi 3 lépés nagy segítséget nyújtott a CA-szindrómák és CA-asszociációk utólagos azonosítására.

6. A fenti erőfeszítések ellenére *sem azonosított MCA-esetekben* a komponens CA-kat pontosan meghatározott definíciók alapján 45 csoportba sorolták. A XVII. táblázatban csak a nevüket és a rövidítésüket mutatom be, definícióik Czeizel et al. (1984) monográfiájában találhatók meg.

XVII. táblázat. A komponens CA-k megnevezése és rövidítése

Rövidítés	CA
AA	Analís-rectális atresia/stenosis
AI	Vékonybelek atresiája/stenosisa
AM	An- vagy microphthalmos
AN	Anencephalia
BR	Branchialis CA
CD	Congenitalis "csípőficam" – csípődysplasia
CF	Dongaláb
CK	Cysticus vesebetegség
CL	Ajak $\pm$ szájpadhasadék
CP	Hátsó szájpadhasadék
CT	Congenitalis cataracta
DI	Rekeszizom CA-i
EA	Fül CA-i
EG	Nemi szervek egyéb CA-i
EN	Encephalocele
EO	Endocrin mirigyek CA-i
EX	Hasfal-hasadékok
EY	Szem egyéb CA-i
FS	Arc-koponya CA-i

HD	Cardiovascularis CA-k
HY	Congenitalis hydrocephalus
IH	Congenitalis inguinalis sérv
IM	Bőr CA-i
LR	Végtaghiányok
MC	Microcephalia
MS	Izom, stb. CA-i
OA	Oesophagus atresia/stenosis
OD	Emésztőrendszer egyéb CA-i
OL	Egyéb végtag CA-k
ON	Idegrendszer egyéb CA-i
OU	Húgyúti rendszer egyéb CA-i
PS	Congenitalis pyloric stenosis
PY	Polydactylia
RA	Renalis agenesis-dysgenesis
RS	Légzőrendszer CA-i
SA	Lép CA-i
SB	Spina bifida cystica/aperta
SH	Hypospadiasis
SI	Situs inversus
SK	Csontváz-rendszer CA-i
SY	Syndactylia
TC	Torticollis
TE	Teratomák és egyéb congenitalis tumorok
US	Húgyúti rendszer elzáródásos CA-i
UT	Rejtett heréjűség

---



7. A nem azonosított MCA-esetekben a komponens CA-kból párok képezhetők, így lehetőség nyílik a 2-11 komponens CA-t tartalmazó MCA-esetek egységes értékelésére (12. ábra).



12. ábra – nem azonosított MCA

### *Eredmények*

A VRONy 1973 és 1982 évek közötti 10 éves anyagában 65.923 eset szerepelt, amely – figyelembe véve az 1.662.166 összes születést – 39,54/1000 gyakoriságot jelent.

Az említett adattisztítás és további erőfeszítések után a bejelentett 7.049 MCA-eset 6.641-re (94,2%) csökkent a hibás diagnózisok (398 esetben jelentettek szekvenseket vagy komplex CA-kat MCA-ként) és a 10 eset duplikáció miatt.

Az azonosított CA-szindrómák (2.341) és CA-asszociációk (776) száma 2.049-ről 3.117-re emelkedett, amely 52%-os növekedést jelent. Így, végülis az MCA-s esetek 46,9%-a azonosításra került CA-szindrómaként vagy CA-asszociációként.

A nem azonosított, de specifikált MCA esetek az összes CA-s eset 5,1%-át tették ki, és 2,0/1000 születés kori gyakoriságot jelentettek. 131 esetben a komponens CA-k továbbra is ismeretlenek maradtak.

Munkámban csak a 653 archasadékos MCA-s esetre térek ki. Közülük 60-at (9,2%) lehetett CA-szindrómaként és 73-at (11,2%) schisis-asszociációként azonosítani (XVIII. táblázat).

XVIII. táblázat. Az archasadékos CA-szindrómák és CA-asszociációk megnevezése és száma

MCA-egységek	Összes No.	Ezen belül orofacialis hasadék No.
<b>CA-szindrómák</b>		
Mendelezők		
McK 10830 Stickler, I. típus*	4	2
McK 11950 FGPS	2	2
McK 12990 EEC	6	6
McK 22250 Diastrophias dysplasia	2	1
McK 24900 Meckel	28	4
McK 25210 OFP II	5	5
McK 26830 Roberts	4	4
McK 31120 OFD I	9	1
Együtt	60	25
<b>Chromosomal</b>		
Triszómia 13	35	29
Triszómia 18	22	1

Deletiok	25	1
Együtt	82	31
Teratogen		
Diphedan	4	4
Összesen	146	60
CA-asszociációk		
Schisis	130	73

Rövidítések:

McK = McKusick ('98) katalógus

FGPS = facio (CL  $\pm$  CP, mucous cyst of the lower lip)- genito- popliteal (pterygium) szindróma

EEC = ectrodactylia, ectodermal dysplasia, CL/CP

OFD = oral-facial-digital szindróma

\*Stickler szindrómában Robin szekvens fordult elő

A nem azonosított MCA eseteken belül 351 CL $\pm$ CP-s és 169 PCP-s eset komponens CA-jainak a számát a XIX. táblázatban mutatom be.

XIX. táblázat. A nem-azonosított MCA-esetek komponens CA-inak száma és aránya

No.	Összes MCA		MCA CL $\pm$ CP-vel		MCA PCP-vel	
	No.	%	No.	%	No.	%
2	2.408	71,0	181	51,6	81	47,9
3	574	16,9	81	23,1	31	18,3
4	232	6,8	40	11,4	28	16,6
5	106	3,1	21	6,0	17	10,1
6	44	1,3	16	4,5	8	4,7
7	18	0,5	8	2,3	2	1,2
8	10	0,3	4	1,1	2	1,2
9	0	0,1	0	0,0	0	0,0
10	0		0	0,0	0	0,0
11	1		0	0,0	0	0,0
Összesen	3.393	100,0	351	100,0	169	100,0

Érdekes módon, míg a teljes anyagban a kettes kombinációk aránya 71%, addig az archasadékosok két csoportjában csak 52% és 48% körül van az értékük. Az archasadékos MCA esetekre tehát a többes kombinációk jellemzők.

A XX. táblázat a C  $\pm$ CP-k más komponens CA-kkal történő kombinálódását mutatja az MCA-s eseteken belül, illetve feltünteti e párok gyakoriságát is.

XX. táblázat. A CL $\pm$ CP és PCP párok száma és gyakorisága

CA	Csak CL $\pm$ CP párok	Összes CL $\pm$ CP	Gyakoriság	Csak PCP párok	Összes PCP	Gyakoriság
AN	Sch	41	2,5	X	–	–
EN	Sch	22	1,3	Sch	9	0,5
SB	Sch	22	1,3	Sch	10	0,6
LR	5	26	1,6	0	11	0,7
PY	18	50	3,0	OFD	26	1,6
SY	8	25	1,5	0	5	0,3
EX	Sch	32	2,0	Sch	5	0,3
OA	5	19	1,2	1	9	0,6
AA	1	15	0,9	1	7	0,4
AM	4	22	1,3	0	5	0,3
CT	1	2	0,2	0	0	0,0
HD	37	119	7,2	24	75	4,5
DI	Sch	14	0,9	Sch	10	0,6
AI	0	1	0,1	1	3	0,2
RA	1	7	0,4	0	8	0,5
CK	0	12	0,7	0	2	0,2
SH	9	20	1,2	3	11	0,7
EG	0	16	1,0	0	10	0,6
MC	8	19	1,2	1	6	0,4
HY	22	49	3,0	3	17	1,0
ON	1	5	0,3	1	2	0,2
EZ	4	12	0,7	0	2	0,2
FS	0	11	0,7	1	11	0,7
EA	5	32	1,9	4	23	1,4
BR	1	4	0,3	1	11	0,7
TC	1	1	0,1	0	0	0,0
RS	0	4	0,2	0	4	0,3
PS	0	0	0,0	1	1	0,1

OD	2	16	1,0	1	10	0,6
SA	0	3	0,2	0	1	0,1
US	0	9	0,5	0	1	0,1
OU	0	5	0,3	0	3	0,2
ÜT	4	19	1,2	5	9	0,5
IH	6	18	1,1	5	9	0,5
CD	14	23	1,4	6	13	0,8
CF	21	52	3,1	16	39	2,4
OL	2	6	0,4	3	9	0,5
SK	0	9	0,6	3	18	1,1
MS	0	0	0,0	0	0	0,0
IM	0	0	0,0	0	1	0,1
SI	0	2	0,2	0	0	0,0
EO	1	1	0,1	0	0	0,0
TE	0	0	0,0	0	1	0,1
Total	181	765	45,9	81	397	23,8

Magyarázatok:

X = nem fordulhat elő a CA-k definíciója miatt

Sch = schisis asszociáció

OFD = oral-facial-digital szindróma

Bizonyos párok nem fordulhatnak elő a CA-k definíciója miatt (pl. a PCP része az AN-nek). Másrészt, bizonyos azonosított MCA-entitások redukálják e párok arányát (pl. a schisis-típusú CA-k a schisis asszociációba kerülnek). Néhány pár gyakori, pl. CL±CP vagy PCP és HC, mások pedig nem fordulnak elő, pl. CL±CP és PS vagy PCP és CT.

A három, négy, öt és hat vagy több komponens CA-ból álló MCA-eseteket külön is bemutatom (XXI - XXIV. táblázatok), az azonos esetek ritkák.

XXI. táblázat. A 3 komponens CA-s MCA-s esetek

CL-LR-CF	2	CP-PY-AM	2
LR-HD	2	PY-HD	2
LR-DI	2	Együtt	4
LR-SH	2	CP-HD-MC	3
LR-MC	1	HD-EX	2
LR-SY	1	HD-CF	2
LR-AA	1	HD-DI	1
LR-FS	1	HD-SK	1
Együtt	12	HD-HY	1
CL-PY-HD	8	HD-OL	1
PY-AA	1	Együtt	11
PY-HY	2	CP-FS-CF	2
PY-IH	1	FS-SK	1
PY-MC	1	Együtt	3
Együtt	13	CP-EA-RS	1
CL-SY-HY	3	EA-SK	1
SY-IH	1	Együtt	2
SY-CF	1	CP-BR-CD	1
Együtt	5	BR-CF	1
CL-EX-HD	4	Együtt	2
EX-OA	1	CP-SY-AM	1
Együtt	5	OA-CF	1
CL-OA-HD	2	AA-EA	1
OA-US	1	AM-EA	1
OA-SH	1	HY-CF	1
Együtt	4	SH-CF	1
CL-AA-SH	1	EP-SK	1
AA-HD	1	CF-OL	1
Együtt	2	CD-CF	1
CL-AM-CK	1	Együtt	9
AM-DF	1	Összesen	31
AM-HY	1		
Együtt	3		
CL-HD-CD	3		
HD-UT	2		
HD-SH	2		
HD-EA	2		
HD-MC	1		

HD-AI	1
HD-OL	1
HD-US	1
HD-IH	2
HD-CF	1
HD-RS	1
Együtt	17
CL-DI-HY	1
DI-EA	1
DI-RA	1
Együtt	3
CL-CK-HY	2
CK-UT	1
Együtt	3
CL-SH-UT	1
SH-HY	1
Együtt	2
CL-HY-FS	1
HY-RS	1
HY-CF	1
HY-OL	1
Együtt	4
CL-MC-CF	2
MC-EY	1
Együtt	3
CL-EG-FS	1
EY-US	1
EA-UT	1
BR-ICH	1
CD-CF	1
Együtt	5
Összesen	81



XXII. táblázat. A négy komponens CA-s MCA-s esetek

AN-CL-EX-UT	EN-CP-PY-EX
AN-CL-AM-EY	EN-CP-HD-DI
AN-CL-AM-FS	SB-CP-OL-SK
AN-CL-AM-CF	CP-LR-PY-BR
EN-CL-PY-CF	CP-LR-HD-UT
SB-CL-PY-SY	CP-LR-HD-OD
CL-LR-HD-CK	CP-LR-FS-BR
CL-LR-HD-FS	CP-PY-AA-BR
CL-LR-MC-CF	CP-PY-AA-BR
CL-PY-AA-HY	CP-PY-HD-EG
CL-PY-HD-CK	CP-PY-EG-EA
CL-PY-HD-HY	CP-EX-OA-SK
CL-PY-HD-HY	CP-OA-HD-HY
CL-PY-HD-OD	CP-OA-HD-SK
CL-PY-DI-HY	CP-AM-HD-EX
CL-PY-MC-CF	CP-HD-DI-UT
CL-PY-EA-UT	CP-HD-RA-IH
CL-SY-HY-SK	CP-HD-SH-HY
CL-SY-BR-US	CP-HD-HY-EA
CL-EX-HD-HY	CP-HD-HY-OU
CL-EX-HD-EG	CP-HD-HY-IH
CL-EX-MC-OL	CP-HD-OD-SK
CL-OA-HD-AI	CP-HD-OD-SK
CL-OA-HD-HY	CP-HD-CD-CF
CL-OA-HD-OA	CP-DI-RA-EA
CL-AA-EA-CF	CP-DI-RA-EA
CL-AM-HY-SK	CP-SH-CF-OL
CL-HD-RA-OD	CP-RS-OD-CF
CL-HD-SH-HY	<u>Összesen 28</u>
CL-HD-HY-EA	
CL-HD-EA-IH	
CL-HD-EA-CF	
CL-HD-CD-CF	
CL-HD-CF-UT	
CL-HD-CF-UT	
CL-HD-OD-IH	
CL-SH-EA-IH	

CL-HS-CD-ICH  
 CL-HY-EY-EA  
CL-EA-FS-BR  
Összesen 40

XXIII. táblázat. Az 5 komponens CA-s MCA-s esetek

AN-CL-PY-CK-CF	SB-CP-SY-HD-RA
AN-CL-EX-HD-CF	CP-LR-OA-AA-RA
EN-CL-EX-AM-OD	CP-LR-HD-HY-EA
SB-CL-EX-HD-DI	CP-LR-HD-EA-CF
CL-PY-AA-HD-RA	CP-PY-SY-AA-CF
CL-PY-HD-HY-UT	CP-PY-HD-EG-OU
CL-SY-EX-CF-UT	CP-OA-HD-CF-SK
CL-SY-SH-FS-SK	CP-AA-EG-EA-CF
CL-EX-HD-DI-OU	CP-HD-DI-HY-SK
CL-AA-HD-EG-CK	CP-HD-AI-FS-CF
CL-AM-HD-MC-CF	CP-HD-SH-EG-CK
CL-AM-HY-OU-US	CP-HD-MC-UT-TE
CL-CT-EY-EA-IH	CP-HD-HY-EY-CD
CL-HD-HY-CF-UT	CP-HD-EA-BR-OL
CL-HD-HY-CF-SK	CP-HD-EA-RS-SK
CL-HD-EY-FS-EA	CP-DI-EA-BR-SK
CL-HD-OD-CF-EO	<u>CP-FS-EA-CF-IH</u>
CL-DI-EA-CD-CF	<u>Összesen 17</u>
CL-EG-HY-FS-CF	
CL-EG-OL-CF-SK	
<u>CL-MC-FS-UT-ICH</u>	
<u>Összesen 21</u>	

#### XXIV. táblázat. A 6 vagy több komponens CA-s MCA-s esetek

Hat

AN-CL-AA-EG-HD-US	CP-AA-SH-HD-CK-FS
EN-CL-LR-SY-EX-UT	CP-LR-EG-EA-CF-UT
EN-CL-PY-AA-EX-UT	CP-PY-EG-HY-CF-RS
SB-CL-HD-EY-EA-SI	CP-PY-HD-HY-OD-SA
CL-LR-AM-HY-ON-SM	CP-SY-LR-SH-EG-FS
CL-PY-EX-AM-HD-EG	CP-SY-HD-DI-HY-OD
CL-PY-AM-EA-RS-SH	CP-HD-SH-ON-OD-UT
CL-PY-MC-EA-CK-UT	<u>CP-HD-MC-OL-BR-OD</u>
CL-SY-EG-HD-CD-RS	<u>Összesen</u> 8
CL-SY-OA-HD-OD-OU	
CL-OA-HD-EG-RA-OD	
CL-AA-EY-EA-HY-CT	
CL-HD-CK-EG-ON-OD	
CL-HD-MC-EY-EA-SK	
CL-HD-SH-FS-EA-CF	
<u>CL-HY-ON-EA-CD-US</u>	
<u>Összesen</u> 16	

Hét

AN-CL-OA-HD-DI-RA-OU	CP-PY-HD-SH-EG-CD-UT
SB-CL-EX-HD-EG-DI-CK	<u>CP-PY-RA-FS-CF-OL-ÚT</u>
CL-RL-PY-OA-AA-CF-SK	<u>Összesen</u> 2
CL-LR-EX-EA-BR-CD-CF	
CL-PY-AA-EG-HD-HY-CF	
CL-OA-DI-HY-CF-OD-SK	
CL-EX-AM-HD-HY-ON-UT	
<u>CL-EX-AM-MC-EA-CF-IH</u>	
<u>Összesen</u> 8	

Nyolc

SB-CL-LR-AM-HD-EA-OD-US	CP-LR-OA-HD-RA-FS-US-CF
SB-CL-PY-AM-HD-EG-EA-OD	<u>CP-PY-HD-RA-EG-BR-OD-SK</u>
CL-LR-OA-AA-HD-EG-CD-US	<u>Összesen</u> 2
<u>CL-PY-HD-EG-MC-EY-SA-CT</u>	
<u>Összesen</u> 4	

### *Értékelés*

A 653 CL $\pm$ CP és PCP-t is tartalmazó MCA-s eset közül 133-ban (20,4%-ban) sikerült CA-szindrómát vagy CA-asszociációt azonosítani. Ezek közül 25 (3,8%) mendelező génhibára volt visszavezethető, leggyakoribbnak az EEC, OFD II, Meckel- és Roberts-szindróma bizonyult. 31 (4,7%) esetben kromoszóma-aberrációra derült fény, leggyakoribb a 13 trizómia volt. Négy esetet okoztak teratogének, a teratogén ágens minden esetben a Diphedan (phenytoin) volt.

Az asszociációk közül 130 MCA-s esetben schisis-asszociáció került diagnózisra, más asszociáció nem fordult elő.

A CA-szindrómák és CA-asszociációk együttes 20,4 %-os aránya messze elmarad a teljes MCA anyagban azonosított CA-szindrómák és CA-asszociációk 46,9%-os arányától. Ez meglepő, mivel az archasadékos szindrómák diagnosztikáját általában jobbnak tartják a többi testrésznél és szervnél.

A nem azonosított MCA-s esetek között 351 tartalmazott CL $\pm$ CP-t és 169 PCP-t, elméletileg ezeknek csak 12,1%-át okozhatta random kombináció. Döntő többségükben a kórokokat nem sikerült tisztázni, ami a klinikai gyakorlat ilyen szempontból való felkészületlenségére és a tudományos kutatás e téren való elmaradottságára utal. További erőfeszítéseket kell ezért tenni az újabb MCA-egységek azonosítására, mivel enélkül az ismétlődési kockázat becslése és a megelőzés nem lehetséges.

A fent említett hiányosságok miatt szeretném jövőbeni tudományos munkám középpontjába a multiplex archasadékok klinikai diagnosztikáját és kóreredeti kutatását állítani.

## IX. KÖVETKEZTETÉSEK

A Ph.D. dolgozatomban foglalt legfontosabb adatokat és megállapításokat, valamint kutatásaim legfőbb eredményeit és az ezekből levonható következtetéseket az alábbiakban pontokba szedve foglalom össze:

1. Magyarországon az izolált CL $\pm$ CP-s esetek 1000 születésre számított gyakorisága  $1,03 \pm 0,062$ , tehát ez a CA egység a gyakoriak közé tartozik. Az izolált PCP-s esetek előfordulása az újszülöttek között  $0,42 \pm 0,097/1000$ , vagyis közepes gyakoriságú. 1970 és 2006 között születéskori gyakoriságukban számottevő eltérés nem mutatkozott. Az izolált CL $\pm$ CP-s esetek körében Magyarországon is jellemző a fiútöbblet (65% körül), míg a PCP-es esetek között a leánytúlsúly (60% körül). A multiplex archasadékok összgyakorisága 0,50 ezrelék, ezen belül a szindrómák dominálnak. A CA-asszociációk lényegében a schisis-asszociációnak felelnek meg. Hazánkban az archasadékos esetek összgyakorisága így 2,05 ezrelék.
2. Az izolált CL $\pm$ CP létrejötté a korábbi magyar kutatásoknak köszönhetően ismert, és a multifaktoriális kóreredetnek felel meg. Az örökletesség (heritabilitás) részesedését 72%-nak találták. A multifaktoriális kóreredetű PCP-s esetekben a heritabilitás 70% körül volt. A multiplex archasadékok döntő részét képező szindrómák csaknem mindig kromoszóma-aberrációkra és génmutációkra vezethetők vissza. A teratogének közül eddig csak a phenytoin (Diphedan) ártalmassága igazolódott. Míg tehát az izolált archasadékok két fő megnyilvánulása, a CL $\pm$ CP és PCP a gének és környezeti hatások interakciójára, addig a multiplex archasadékok csaknem mindig kromoszóma-aberrációkra, génmutációkra és teratogénekre vezethetők vissza.
3. Kutatásaim célja az archasadékok kórereditének jobb megértése volt, mivel ez alapfeltétele az egyetlen optimális orvosi megoldásnak, a megelőzésnek. Az izolált CL $\pm$ CP és PCP kórereditében meghatározó szerepet játszik a genetikai hajlam. Az EUROCRAN kutatásnak, amelyben részt vettünk, egyik célja további gének megismerése volt, Magyarországon azonban az izolált archasadékok létrejöttét elősegítő gének molekuláris genetikai kutatására nem

volt módomban. Mégis, a vizsgálati anyag, amely rendelkezésemre állt, lehetőséget kínált az archasadékok kialakulásában szerepet játszó növekedési faktorok (fehérjék) és az ezeket irányító gének hatásának jobb megértéséhez. Igazoltam, hogy az izolált CL $\pm$ CP-s és PCP-s magzatok fejlődése a méhen belüli életben visszamarad, pedig ezt az arcukon lévő kis fejlődési hiba önmagában nem indokolná. Eszerint azok a növekedésért felelős gének (nevezetesen TGF $\alpha$  és TGF $\beta$ ), amelyek polimorfizmusai az arcníványok lassabb záródását - és ezáltal az archasadékok kialakulását - okozzák, a magzat egészének a növekedését is visszafogják. A növekedésért felelős géneknek tehát nemcsak lokális, hanem generalizált hatása is igazolható.

4. Az izolált CL $\pm$ CP és PCP kóredetében szerepet játszó környezeti tényezők kapcsán hangsúlyozom azt a három fontos észrevételt, melyek célzott kutatásaim során adódott további felvetésekből igazolódtak be.
  - a) Az izolált CL $\pm$ CP-s és PCP-s esetek édesanyjának szociális helyzete, amit foglalkozásuk alapján értékeltem, elmaradt a nem CA-s kontroll újszülöttek édesanyjáékétól. A szociális helyzet ugyan nem tekinthető közvetlen kóroki tényezőnek, de fontos indikátora a táplálkozásnak, a személyes higiéniának, az életmódnak, az orvosi ellátás színvonalának stb.
  - b) A PCP kialakulásának kritikus időszakában szedett dimenhydrinate (Daedalon) növelte az izolált archasadék e típusának az előfordulását (OR: 2,47, 95% CI: 1,11-5,49). Az ilyen első közlések csak figyelemfelkeltő, ún. szignálként értékelhetők, e gyógyszer teratogenitásának megerősítésére vagy elvetésére további vizsgálatokra van szükség.
  - c) Az izolált CL $\pm$ CP és PCP kóredetében bizonyos anyai betegségek fontosnak tűnnek, mivel ezek sokkal gyakrabban fordultak elő az ilyen CA-s magzatok világra jöttével végződő terhességekben, mint a nem CA-s kontrollok édesanyjának terhességeiben. E betegségek (influenza, szövődmenyes nátha, a húgyuti betegségek közül a pyelonephritis) közös jellemzője a láz. A magas láz archasadékot okozó hatását pedig az újabb magyar kutatások egyértelműen igazolták. Ezen túlmenően azt is, hogy a láz okozta teratogén hatás megfelelő lázcsillapítással kivédhető.

5. A terhesség alatti szövődmények vizsgálata az izolált CL $\pm$ CP-s és PCP-s esetek édesanyjának csoportjában egy igen meglepő és elméletileg messzire gyűrűző összefüggésre hívta fel a figyelmet. Az adatok elemzése szerint náluk számottevően ritkább a terhesség alatti émelygés, hányinger, hányás (nemzetközi rövidítése NVP) előfordulása. E látszólag kedvező klinikai jel azonban komoly veszélyeket sejtet a magzatra nézve, mivel mintegy 30%-kal nagyobb a kockázat az izolált CL $\pm$ CP és PCP kialakulására. Úgy tűnik, hogy a súlyos NVP az igen jól funkcionáló, tehát „erős” lépény jele, ami viszont képes megvédeni a magzatot bizonyos ártalmaktól, amelyek - többek között - archasadékot is okozhatnak. Ezen túl - a külföldi kutatások szerint - ilyenkor ritkább a magzati halálozás is. Ennek az összefüggésnek a felismerése a terhesség életani és kórtani viszonyainak újragondolására kell, hogy készítse a szakembereket, és esetleg teljesen új utat nyithat a CA-k és ezen belül izolált CL $\pm$ CP és PCP megelőzésében.
6. Magyarországi intervenciók kutatások igazolták a kis adag (0,8 mg) folsavat tartalmazó mikroelem-kombináció (un. multivitamin) perikoncepcionális időszakban történő alkalmazásának igen nagyfokú hatékonyságát az idegcső-záródási rendellenesség első előfordulásának kivédésében. Sőt, először bizonyították, hogy a „magzatvédő-vitaminok” (tehát a B11: folát-folsav, B2: riboflavin, B6: piridoxin, B12: kobalamin) képesek a cardiovascularis és húgyúti CA-k, valamint a végtaghiányos CA-k jelentős hányadának megelőzésére is. Ez a készítmény viszont nem csökkentette az archasadékok előfordulását, noha korábban 10 mg folsav ilyen jellegű hatásáról beszámoltak. A FREKF adatbázisának az értékelésekor mód volt a nagy adag (3-9 mg, az esetek kétharmadában 6 mg) folsav ezen hatásának az ellenőrzésére. E kutatás azt igazolta, hogy az izolált CL $\pm$ CP és PCP kritikus időszaka előtt egy hónappal elkezdett és a kritikus időszak alatt folytatott nagy adag folsav képes volt e CA-k első előfordulása mintegy 30%-ának a kivédésére. E kutatási eredmény egyrészt igazolja a két, ún. hasadásos CA-csoport, vagyis az idegcső-záródási rendellenességek és az archasadékok eltérő kóreretétét, másrészt arra utal, hogy az izolált CL $\pm$ CP és PCP megelőzésére csak igen nagy adagú folsav képes.

7. Kutatásaimat kiterjesztettem a multiplex archasadékos esetekre is. Első lépésben a VRONY anyagában szereplő 653 multiplex archasadékos eset deskriptív értékelésére került sor. Legfontosabb megállapításaim:
- a) Az archasadékok gyakrabban társulnak más CA-kkal, mint a többi CA-k. Míg a teljes anyag csaknem felében sikerült CA-szindrómákat és CA-asszociációkat azonosítani, addig ez a multiplex archasadékos eseteknek alig több mint 20 %-ában sikerült. A multiplex archasadékok CA-szindrómaként történő azonosítására eszerint mi, orvosok, még nem vagyunk elég felkészültek.
  - b) A CA-asszociációk között lényegében csak a schisis-asszociációval kell számolni, amelynek létrejöttében – az újabb magyar kutatások szerint - a magas láznak van döntő szerepe.
8. A Ph.D. témám keretében végzett kutatások legfőbb célja az archasadékok megelőzésének elősegítése volt, így a következtetések utolsó pontjában a következő - vizsgálataim eredményeként körvonalazható, a klinikai gyakorlatban alkalmazható - ajánlásokra vállalkozom:
- a) Az olyan családtervező nőknek, akiknek korábban volt már izolált CL±CP-s vagy PCP-s gyermeke, feltétlenül ajánlatos a fogamzás előtt elkezdeni a 6 mg, esetleg 9 mg folsav szedését, egészen a terhesség 16. hetéig. Ettől a CA-k ismétlődési kockázatának jelentős csökkentése remélhető.
  - b) A terhesség alatti lázas betegségek esetén, különösen, ha ez a II. és III. terhességi hónapban fordult elő, mindenképpen hatékony lázcsillapításra kell törekedni.
  - c) A terhesség alatt erős émelygésre, hányingerre, hányásra panaszkodó terheseknek komoly megnyugvást jelent, egyben hozzájárul a kellemetlenségek jobb elviseléséhez, ha megtudják, hogy ezen terhesség alatti szövődmény a szervezet jelzése lehet arra nézve, hogy kivédi magzatuknál a CA-k kialakulását.



## X. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Témavezetőmnek, Dr. Czeizel Endre professzor úrnak szeretném kifejezni köszönetemet, amiért klinikai tevékenységem mellett ösztönzött, és elindított a tudományos-elméleti úton, hálámat azért a rengeteg segítségért, amit nyújtott, és hogy az egyedülálló adatbázist a rendelkezésemre bocsájtotta.

Köszönet illeti munkacsoportját a statisztikai analízis során nyújtott pótolhatatlan segítségért.

Köszönöm programvezetőm, Dr. Orosz László professzor úr megértését, türelmét a tanulási folyamat során, és hogy megismertetett a molekuláris genetika misztikus világával.

Hálával tartozom Dr. Hirschberg Jenő professzor úrnak, hogy mentoromként hasadéksebészeti pályám óta mellettem áll, és önzetlenül átadta nemcsak tudását e kis betegek gyógyításának minden részletében, de emberségéről is példát vehettem.



13. ábra. Jobb oldali ajakhasadék közvetlenül a műtét után, 3 hónapos korban.

Bal oldali ajakhasadék 1 évvel a műtétet követően

Édesapám, Dr. Sárközi Gábor mintaértékű orvosi pályáját követve, de sohasem utólérve, köszönöm családomnak, szüleimnek, hogy mellettem állva könnyítenek életem sokféle szerepvállalásának terhén. Köszönet kutatómunkám megkezdésekor született gyermekeim: Rozi és Máté „türelméért”, amiért olykor hiányolniuk kellett. Nem utolsósorban pedig hálás vagyok férjemnek, Herendi Gábornak támogatásáért, és köszönöm, hogy a mai magyar egészségügy katasztrófális gazdasági helyzetében lehetővé tette számomra, hogy tudományos karrieremmel is foglalkozhassam.



14. ábra. A fenti, jobb oldali ajakhasadékkal operált gyermek.

## XI. IRODALOMJEGYZÉK

### 1. Saját, témával kapcsolatos közlemények

- Sárközi A, Dobó M, Göblyös P, Jászberényi M, Pataky L, Czeizel E.*: Oralis-facialis -digitalis (OFD) kór I. típusa, különös tekintettel a mentális fejlődésre és a központi idegrendszeri megnyilvánulásokra..  
Gyermekgyógyászat, 1998.49: 166-173.
- Czeizel AE, Timár L, *Sárközi A.*: Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts.  
Pediatrics, 1999. 104:1-6; e66.
- Wyszynski DF, *Sárközi A* , Vargha P, Czeizel AE.: Birth weight and gestational age of newborn infants with cleft lip with or without cleft palate and with isolated cleft palate.  
J. Clin Pediat Dent 2003. 27: 185-190.
- Czeizel AE, *Sárközi A.*, Wyszynski DF.: Protective effect of hyperemesis gravidarum for nonsyndromic oral clefts.  
Obstet Gynecol 2003. 101: 737-744.
- Sárközi A, Czeizel E.*: Az EUROCRAN Magyarországon.  
Magyar Nőorvosok Lapja, 2003. 66: 155-161.
- Sárközi A, Wyszynski DF, Czeizel AE.*: Oral clefts with associated orofacial clefts in Hungarian Congenital Abnormality Registry.  
BMC Oral Health 2005. 5: 4-18.
- Wyszynski DF, *Sárközi A, Czeizel AE.*: Oral clefts with associated anomalies: methodological issues.  
Cleft Palate-Craniofacial J 2006. 43: 1-6.

## 2. Más, a dolgozatban idézett közlemények

- Ács N, Bánhidó F, Puho E, Czeizel AE.: Maternal influenza during pregnancy and risk for congenital abnormalities.  
Birth Defects Res (Part A) 2005. 73: 898-996.
- Ács N, Bánhidó F, Horváth-Puhó E, Czeizel AE.: Population-based case-control study of the common cold during pregnancy and congenital abnormalities.  
Eur J Epidemiol. 2006. 21: 65-75
- Alkuraya FS, Saadi I, Lund JJ, Turbe-Doan A, Morton CC, Maas RL.: SUMO1 haploinsufficiency leads to cleft lip and palate.  
Science. 2006. 313 (5794): 1751.
- Arteaga M, Garcia-Pelaez I, Cornejo LR, Chavira S, Saavedra D.: Fetal dysmorphism in spontaneous abortions in a Mexican population.  
Int J Gynaecol Obstet., 2001. 73: 131-140.
- Boneva RS, Moore CA, Botto L, Wong LY, Erickson JD.: Nausea during pregnancy and congenital heart defects: a population-based case-control study.  
Am J Epidemiol., 1999. 149: 717-725.
- Chong SS, Cheah FHS, Jabs EW.: Genes Implicated in Lip and Palate Development. In: Wyszynski DF (ed.) Cleft Lip and Palate: From Origin to Treatment.  
New York: Oxford University Press, 2002.
- Czeizel, A.E.: Schisis-association.  
Am. J. Med. Genet., 1981. 10: 25-35.
- Czeizel A.E.: Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation.  
Brit Med J., 1993a. 306: 1645-1648.
- Czeizel A.E.: Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary.  
Issues Rev Teratol., 1993b. 6: 83-14.
- Czeizel AE.: Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation.  
Am J Med Genet., 1996. 62: 179-183.
- Czeizel, AE.: First 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry.  
Teratology, 1997. 55: 299-305.

- Czeizel AE, Dudás I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation.  
N Engl J Med., 1992. 327: 1832-1835.
- Czeizel, AE, Hirschberg I: Orofacial clefts in Hungary.  
Folia Phoniatr. Logop., 1997. 49:111-116.
- Czeizel AE, Nagy E.: Recent aetiological study on facial clefting in Hungary.  
Acta Paediatr Hung., 1986. 27: 145-166
- Czeizel AE, Sankaranarayanan K.: The load of genetic and partially genetic disorders in man. I. Congenital anomalies. Estimates of detriment in terms of years of life lost and years of impaired life.  
Mut Res., 1984. 128: 73-103.
- Czeizel AE, Tusnady G.: An epidemiological study of cleft lip with or without cleft palate and posterior cleft palate in Hungary.  
Hum Hered., 1971. 21: 17-38.
- Czeizel AE, Hirschberg I, Tary E.: A Robin sequens kóreredeti vizsgálata.  
Gyermekegyógyászat, 1986. 37: 157-171.
- Czeizel, AE, Kovács M, Kiss P, Mehes K, Szabó L, Oláh É, Kosztolányi G, Szemere G, Kovács M, Fekete G.: A nationwide evaluation of multiple congenital abnormalities in Hungary.  
Genet Epid., 1988a. 5: 183-202.
- Czeizel AE, Telegdi L, Tusnady G.: Multiple Congenital Abnormalities.  
Akadémiai Kiadó, Budapest. 1988b.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel Cs, Varga E: Description and mission evaluation of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities.  
Teratology, 2001. 63:176-185.
- Czeizel AE, Dobo M, Vargha P.: Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities.  
Birth Defects Res (Part A), 2004. 70: 853-861.
- Czeizel AE, Ács N, Bánhidly F, Puho EH, Vogt G.: Primary prevention of congenital abnormalities due to high fever related maternal diseases by antifever therapy and folic acid supplementation.  
Current Women's Reviews, 2007. 3: 190-201.

- Duncan PA, Shapiro LR, Soley RL, Turet SE.: Linear growth patterns in patients with cleft lip or palate or both.  
Am J Dis Child. 1983. 137: 159-163.
- Erős E, Géher P, Gömör B, Ceizel AE.: Epileptogenic activity of folic acid after drug induced SLE. Folic acid and epilepsy.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., 1998. 80: 75-78.
- Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CA, (eds.): Perspectives in Pediatric Cardiology. Epidemiology of congenital heart disease.  
New York: Futura Publishing Co. Inc. 1983. vol.4: pp. 169-180.
- Flaxman SM, Sharman PW.: Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo.  
Q Rev Biol. 2000. 75: 113-148.
- Fogh-Andersen P.: Interitance of Harelip and isolated cleft palate.  
Nordisk Forlag. Busck. Copenhagen. 1942.
- Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC.: Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome.  
Obstet Gynecol Surv., 2001. 56: 775-782.
- Golding J, Vivian S, Baldwin JA.: Maternal anti-nauseants and clefts of lip and palate.  
Hum Toxicol., 1983. 2: 63-73.
- James WH.: Are oral clefts a consequence of maternal hormone balance? Evidence from the sex ratios of sibs of probands.  
Teratology, 2000. 62: 342-345.
- Kauppila A, Heikinheimo M, Lohela H, Ylikorkala O.: Human chorionic gonadotrophin and pregnancy-specific beta-1-glycoprotein in predicting pregnancy outcome and in association with early pregnancy vomiting.  
Gynecol Obstet Invest., 1984. 18: 49-53.
- Key TJ, Chen J, Wang DY, Pike MC, Boreham J.: Sex hormones in women in rural China and in Britain.  
Br J Cancer. 1990. 62: 631-636.
- Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG.: Epidemiology of vomiting in early pregnancy.  
Obstet Gynecol., 1986. 66: 612-616.
- Kulch P, Keener S, Matsumoto M, Crandall BF.: Racial differences in maternal serum human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol levels.

- Prenat Diagn., 1993. 13: 191-195.
- Kullander S, Källen B.: A prospective study of drugs and pregnancy. II. Anti-emetic drugs.  
Acta Obstet Gynecol Scand., 1976. 55: 105-111.
- Lorente CA, Miller SA.: Vitamin A induction of cleft palate.  
Cleft Palate J., 1978. 15: 378-85.
- Masson GM, Anthony F, Chau E.: Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein s (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy.  
Br J Obstet Gynaecol., 1985. 93: 211-215.
- Métneki J, Puhó E, Czeizel AE.: Maternal diseases and isolated orofacial clefts in Hungary.  
Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005. 73: 617-23
- Osoegawa K, Vessere GM, Utami KH, Mansilla MA, Johnson MK, Riley BM, L'heureux J, Pfundt R, Staaf J, van der Vliet WA, Lidral AC, Schoenmakers EF, Borg A, Schutte BC, Lammer EJ, Murray JC, De Jong P.J.: Identification of novel candidate genes associated with cleft lip and palate using array comparative genomic hybridization.  
J Med Genet. 2007 Sep 14;
- Puh E, Métneki J, Czeizel AE.: Maternal employment status and isolated orofacial clefts in Hungary.  
Centr Eur J Publ Health, 2005. 13: 144-148.
- Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary.  
Cleft Palate Craniofac J. 2007. 44: 194-202
- Romitti PA, Sun L, Honein MA, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen SA: The National Birth Defects Prevention Study. Maternal Periconceptional Alcohol Consumption and Risk of Orofacial Clefts.  
Am J Epidemiol. 2007. 166: 775-785.
- Rudman D, Davis T, Priest JH, Patterson JH, Kutner MH, Heymsfield SB, Bethel RA.: Prevalence of growth hormone deficiency in children with cleft lip or palate.  
J Pediatr. 1978. 93: 378-382.
- Saxén I.: Epidemiology of cleft lip and palate. An attempt to rule out chance correlations.

- Br J Prev Soc Med. 1975. 29: 103-110.
- Schutte BC, Murray JC.: The many faces and factors of orofacial clefts.  
Hum Molec Genet. 1999. 8: 1853-1859.
- Soma H, Takayama M, Kiyokawa T, Akeada T, Tokoro K.: Serum gonadotropin levels in Japanese women.  
Obstet Gynecol. 1975. 46: 311-312.
- Tiersen FD, Olsen CL, Hook EB.: Influence of cravings and aversions on diet in pregnancy.  
Ecology of Food and Nutrition, 1985. 17: 117-129.
- Tolarova M.: Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip.  
Lancet 1982. 1: 217
- Weigel MM, Weigel RM.: Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study.  
Br J Obstet Gynecol., 1989. 96: 1304-1311.
- Woods MN, Barnet JB, Spiegelman D, Trail N, Hertzmark E, Longcope C, Gorbach SL.: Hormone levels during dietary changes in premenopausal African-American women.  
J Natl Cancer Inst., 1996. 88: 1369-1374.
- Yerushalmy J, Milkovich L.: Evaluation of the teratogenic effects of medicine in man.  
Am J Obstet Gynecol., 1965. 93: 553-562.
- Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, Caprau D, Christensen K, Suzuki Y, Machida J, Natsume N, Yoshiura K, Vieira AR, Orioli IM, Castilla EE, Moreno L, Arcos-Burgos M, Lidral AC, Field LL, Liu YE, Ray A, Goldstein TH, Schultz RE, Shi M, Johnson MK, Kondo S, Schutte BC, Marazita ML, Murray JC.: Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate.  
N Engl J Med. 2004. 351: 769-80.



## XII. ABSTRACT

I summarise here the main results and conclusions of our studies.

1. The prevalence at birth of cases with isolated CL±CP was  $1.03 \pm 0.062$  per 1000 total births in Hungary during the study period, thus this CA is the so-called common CA. The prevalence at birth of isolated PCP was  $0.42 \pm 0.097$  per 1000, thus this CA-entity belongs to the category of medium frequent CAs. The Hungarian cases showed also a male predominance (about 65%) among cases with isolated CL±CP and a female excess in cases with PCP (about 60%). The prevalence at birth of multiple orofacial clefts was 0.50 per 1000 total births, with the dominance of CA-syndromes. Among CA-associations, the so-called schisis-association occurred in Hungary. The total prevalence at birth of cases with orofacial clefts was 2.05 per 1000 in Hungary during the study period.
2. The origin of isolated CL±CP is explained by the multifactorial (genetic predisposition + triggering or suppressing environmental factors) etiology. The value of heritability was found  $72\% \pm 14\%$  in Hungary. Thus the empiric risk of recurrence after one affected first degree relative with uni- or bilateral CL, in addition CL±CP is 2%, 4% and 6%, respectively. The etiology of isolated PCP is more heterogeneous, but the major part can also be explained by multifactorial origin. Its heritability is about 70% and the recurrence risk for first degree relatives is 3%. Most multiple orofacial clefts is caused by chromosomal aberrations and gene mutations, among teratogens, only phenytoin (hydantoin) was found. According to the recent Hungarian studies, the major cause of schisis-association is the high fever. Thus while isolated cases are caused mainly by gene-environment interaction (multifactorial etiology), multiple cases are caused by chromosome and gene mutations, in addition teratogens.
3. The main objectives of my research activity were to understand better the causes of orofacial clefts because we have a chance for the optimal medical solution of these CAs, i.e. the prevention, only after the detections of their causes. Many genes were detected in the background of genetic predisposition of isolated CL±CP and PCP. However, unfortunately I had no opportunity to study these

genes in Hungary, but our participation in the EUROCRAN project helped us to have some progress in this field as well. Nevertheless our Hungarian data set was appropriate to reply a question in connections with the growth factors in the pathogenesis of orofacial clefts. Our studies showed an intrauterine fetal retardation in cases with isolated CL±CP and PCP, thus an increased risk for low birth weight. In conclusion, genes involved in the pathogenesis of isolated CL±CP and PCP such as TGF $\alpha$  and TGF $\beta$ 3 have also a general effect in the development of the entire body of the fetus.

4. As a side results of my studies connected with other main objectives, some findings are important from the aspect of etiology of isolated CL±CP and PCP.
  - a) The mothers of our cases had a lower socioeconomic status (SES) than the mothers of matched controls without CA. The SES may be an indicator of diet, personal hygiene, life-style, medical care, etc.
  - b) Dimenhydrinate (Daedalon) associated with a higher risk for isolated PCP after its use in critical periods of this CA (OR: 2.47, 95% CI: 1.11-5.49). This finding a signal which needs further study to confirm or exclude the teratogenic effect of this antiemetic drug.
  - c) High fever related maternal diseases such as influenza, common cold with secondary complications and certain acute diseases of urinary tract, e.g. pyelonephritis occurred significantly more frequently in the pregnancy of case mothers than in the pregnancy of control mothers. The common denominator of these diseases may be the high fever which is teratogenic. According to the recent Hungarian studies, the teratogenic effect of high fever is preventable by antifever drugs.
5. Our study suggested that severe nausea and vomiting in pregnancy (NVP) provides a protective effect against risk to isolated CL±CP and PCP in fetuses. We found a 33% reduction in the occurrence of cases with isolated CL±CP and 37% reduction of cases with isolated PCP if their mothers had a severe NVP during the study pregnancy. This protective effect may be connected with the

“strong” placenta and this finding opens new doors in the etiological studies of CAs.

6. Previous Hungarian randomized controlled trial showed the primary preventive effect of a folic acid (0.8 mg) containing multivitamin supplementation in the periconceptional period for neural-tube defects, in addition for CAs of cardiovascular system and urinary tract, in addition for limb deficiencies, but not for isolated CL±CP and PCP. However, a previous study in Prague indicated the preventive effect of very high dose of folic acid (10 mg) for the recurrent CL. Thus we checked the effect of high dose (3-9 mg, but 6 mg in two-third of pregnant women) of folic acid for the first occurrence of isolated CL±CP and PCP. We were able to show that this high dose of folic acid intake during the critical period of these CAs reduced the first occurrence of isolated CL±CP and PCP by 30%. Thus there is dose-dependent preventive effect of folic acid for these CAs.
7. I also studied cases with multiple orofacial clefts. As the first step of my research, I was able to confirm that these CAs associate more frequently with other CAs than most CAs. In addition the CA-syndromes and CA-associations were identified about half of multiple orofacial clefts in the total data set, but only 20.6% in the cases with multiple orofacial clefts. Thus it would be necessary to improve the diagnostic skill of medical doctors in this field. Finally nearly all CA-associations were the so-called schisis-associations.
8. Finally I attempt to define some recommendations to prevent orofacial clefts:
  - a) If a potential mother had a previous baby with isolated CL±CP and PCP, it is necessary to suggest the use high dose of folic acid (6, or 9 mg) for the reduction of recurrence risk from the conception until the 16<sup>th</sup> gestational week.
  - b) If pregnant women had fever related acute diseases during pregnancy, it is necessary to suggest the use of antifever drugs in order to decrease the fever and to prevent the teratogenic effect of high fever.

- c) If pregnant women complain due to severe NVP, it is good to mention that this pregnancy complication helps their fetus to be born healthy, because it is protective against some CAs. This information helps to diminish the unpleasant symptoms of NVP in pregnant women from psychological point of view

